

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN(11)Publication number : **2000-319187**(43)Date of publication of application : **21.11.2000**

(51)Int.Cl.

A61K 33/00**A61K 9/06**(21)Application number : **11-125903**(71)Applicant : **MEDION RESEARCH
LABORATORIES INC**(22)Date of filing : **06.05.1999**(72)Inventor : **TANAKA MASAYA
HIOKI MASATO****(54) CARBON DIOXIDE TRANSCUTANEOUS AND TRANSMUCOSAL ABSORPTION
COMPOSITION****(57)Abstract:**

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain the subject composition that permits skin and mucosa to continuously absorb carbon dioxide transcutaneously or transmucosally and is useful for beauty and therapy of skin and mucosa by allowing the objective composition to include water, a thickener and foamed carbon dioxide.

SOLUTION: This composition comprises (A) water, (B) a thickener and (C) foamed carbon dioxide. In a preferred embodiment, the contents of the component A and the component B are 60-99.9 wt.% and 0.1-40 wt.% based on the total amounts of the components A and B, respectively. The content of the component C is preferably ≥ 0.1 vol.%, more preferably ≥ 1 vol.% and particularly ≥ 2 vol.%. In addition to the above-stated components, (D) a moisturizing agent, (E) a lipophilic substance, and (F) a surfactant may be used preferably in amounts of 0.1-25 wt.%, 0.01-10 wt.% and 0.01-10 wt.%, respectively.

LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

BEST AVAILABLE COPY

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2000-319187

(P2000-319187A)

(43) 公開日 平成12年11月21日 (2000. 11. 21)

(51) Int.Cl.⁷

A 6 1 K 33/00
9/06

識別記号

F I

A 6 1 K 33/00
9/06

テームコード* (参考)

4 C 0 7 6
4 C 0 8 6

審査請求 未請求 請求項の数29 O L (全 53 頁)

(21) 出願番号 特願平11-125903

(22) 出願日 平成11年5月6日 (1999. 5. 6)

(71) 出願人 397067749

株式会社メディオン・リサーチ・ラボラト
リーズ

兵庫県神戸市須磨区南町3丁目4番20-
602号

(72) 発明者 田中 雅也

兵庫県神戸市須磨区南町3丁目4番20-
602号

(72) 発明者 日置 正人

大阪府大阪市淀川区三国本町3丁目16番17
号

(74) 代理人 100065215

弁理士 三枝 英二 (外8名)

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 二酸化炭素経皮・経粘膜吸収用組成物

(57) 【要約】

【課題】 皮膚・粘膜に対する美容・治療用組成物を提供
する。

【解決手段】 水、増粘剤及び気泡状二酸化炭素を含有
し、二酸化炭素を持続的に経皮・経粘膜吸収させること
ができる組成物。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】水、増粘剤及び気泡状二酸化炭素を含有し、二酸化炭素を持続的に経皮・経粘膜吸収させることができる組成物。

【請求項 2】水及び増粘剤の合計量に対し、水 60～99.9 重量%、増粘剤 0.1～40 重量%を含有する請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 3】保湿剤をさらに含有する請求項 1 又は 2 に記載の組成物。

【請求項 4】保湿剤の含量が 0.1～25 重量%である請求項 3 に記載の組成物。

【請求項 5】親油性物質をさらに含有する請求項 1～4 のいずれかに記載の組成物。

【請求項 6】親油性物質の含量が 0.01～10 重量%である請求項 5 に記載の組成物。

【請求項 7】界面活性剤をさらに含有する請求項 1～6 のいずれかに記載の組成物。

【請求項 8】界面活性剤の含量が 0.01～10 重量%である請求項 7 に記載の組成物。

【請求項 9】気泡状二酸化炭素を 0.1 容量%以上、好ましくは 1 容量%以上、より好ましくは 2 容量%以上、さらに好ましくは 3 容量%以上、特に好ましくは 4 容量%以上、最も好ましくは 5 容量%以上含む請求項 1～8 のいずれかに記載の組成物。

【請求項 10】組成物中に保持されている気泡状二酸化炭素の 40 容量%以上、好ましくは 60 容量%以上、より好ましくは 80 容量%以上を気泡状で 5 分間以上、好ましくは 30 分間以上、より好ましくは 1 時間以上、特に 2 時間以上保持することができる請求項 1～9 のいずれかに記載の組成物。

【請求項 11】表面が滑らかな長さ 40 cm のガラス板の端に、その 1 g を直径 1 cm の円盤状に塗り、その円盤が上に来るように水平面に対して 60 度の角度で立てたとき、5 秒後の円盤の移動距離が 30 cm 以内、好ましくは 25 cm 以内、より好ましくは 20 cm 以内、特に 15 cm 以内である請求項 1～10 のいずれかに記載の組成物。

【請求項 12】水、増粘剤及び炭酸塩を含有する塩基性組成物と、塩基性組成物に含まれる炭酸塩のモル数に対して少なくとも 10% 以上の酸を含有する二酸化炭素発生補助剤 (I) からなり、使用時にこれらを混合して得られた組成物中に発生した二酸化炭素を保持し、発泡後の最大容積時の組成物中に保持されている二酸化炭素の 40 容量%以上、好ましくは 60 容量%以上、より好ましくは 80 容量%以上を気泡状で 5 分間以上、好ましくは 30 分間以上、より好ましくは 1 時間以上、特に 2 時間以上保持することができる二酸化炭素経皮・経粘膜吸収用組成物の製造キット。

【請求項 13】塩基性組成物が、水、増粘剤及び炭酸塩の合計量に対し、水 60～99.8 重量%、増粘剤 0.1～30 重量%、炭酸塩 0.1～10 重量%を含有する請求項 12 記載のキット。

1～30 重量%、炭酸塩 0.1～10 重量%を含有する請求項 12 記載のキット。

【請求項 14】塩基性組成物と二酸化炭素発生補助剤 (I) を混合したときの体積増加率が、塩基性組成物と二酸化炭素発生補助剤の合計容量の 0.1 容量%以上、好ましくは 1 容量%以上、より好ましくは 3 容量%以上、特に好ましくは 5 容量%以上、最も好ましくは 7 容量%以上である請求項 12 または 13 に記載のキット。

【請求項 15】塩基性組成物に保湿剤 0.1～25 重量%を含む請求項 12～14 のいずれかに記載のキット。

【請求項 16】塩基性組成物に界面活性剤 0.01～10 重量%を含む請求項 12～15 のいずれかに記載のキット。

【請求項 17】塩基性組成物に親油性物質 0.01～10 重量%を含む請求項 12～16 のいずれかに記載のキット。

【請求項 18】表面が滑らかな長さ 40 cm のガラス板の端に、その 1 g を直径 1 cm の円盤状に塗り、その円盤が上に来るように水平面に対して 60 度の角度で立てたとき、5 秒後の円盤の移動距離が 30 cm 以内、好ましくは 25 cm 以内、より好ましくは 20 cm 以内、特に 15 cm 以内である請求項 12～17 のいずれかに記載の二酸化炭素経皮・経粘膜吸収用組成物の製造キットから製造される組成物。

【請求項 19】水、増粘剤及び酸を含有する酸性組成物と、酸性組成物に含まれる酸のモル数に対して少なくとも 10% 以上の炭酸塩を含有する二酸化炭素発生補助剤 (II) からなり、使用時にこれらを混合して得られた組成物中に発生した二酸化炭素を保持し、発泡後の最大容積時の組成物中に保持されている二酸化炭素の 40 容量%以上、好ましくは 60 容量%以上、より好ましくは 80 容量%以上を気泡状で 5 分間以上、好ましくは 30 分間以上、より好ましくは 1 時間以上、特に 2 時間以上保持することができる二酸化炭素経皮・経粘膜吸収用組成物の製造キット。

【請求項 20】酸性組成物が、水、増粘剤及び酸の合計量に対し、水 60～99.8 重量%、増粘剤 0.1～30 重量%、酸 0.1～10 重量%を含有する請求項 19 に記載のキット。

【請求項 21】酸性組成物と二酸化炭素発生補助剤 (I) を混合したときの体積増加率が、酸性組成物と二酸化炭素発生補助剤 (II) の合計容量の 0.1 容量%以上、好ましくは 1 容量%以上、より好ましくは 3 容量%以上、特に好ましくは 5 容量%以上、最も好ましくは 7 容量%以上である請求項 19 または 20 に記載のキット。

【請求項 22】酸性組成物に保湿剤 0.1～25 重量%を含む請求項 19～21 のいずれかに記載のキット。

【請求項 23】酸性組成物に界面活性剤 0.01～10 重量%を含む請求項 19～22 のいずれかに記載のキット。

ト。

【請求項24】酸性組成物に親油性物質0.01～10重量%を含む請求項19～23のいずれかに記載のキット。

【請求項25】表面が滑らかな長さ40cmのガラス板の端に、その1gを直径1cmの円盤状に塗り、その円盤が上に来るように水平面に対して60度の角度で立てたとき、5秒後の該組成物の円盤の移動距離が30cm以内、好ましくは25cm以内、より好ましくは20cm以内、特に15cm以内である請求項19～24のい

ずれかに記載の二酸化炭素経皮・経粘膜吸収用組成物の製造キットから製造される組成物。

【請求項26】請求項1～11のいずれかの組成物、或いは、請求項18または25の組成物を含む、皮膚粘膜疾患もしくは皮膚粘膜障害に伴うかゆみ；末梢循環障害に基づく皮膚潰瘍、冷感、しびれ感；歯科疾患；皮膚粘膜損傷；化膿性皮膚疾患；角化異常症；筋骨格系疾患；及び神経系疾患からなる群から選ばれるいずれかの疾患の予防ないし治療剤。

【請求項27】請求項1～11のいずれかの組成物、或いは、請求項18または25の組成物を含む、しみやそばかすを減少ないし目立たなくさせる作用、美白作用、肌の若返り作用、肌の引き締め作用、顔、脚、腕、腹部、脇腹、背中、首、顎などの部分肥満を改善する作用、肌質改善作用及び除毛後の再発毛抑制作用のいずれかの作用を有する化粧料。

【請求項28】化粧料がクリーム、パック、ジェル、ペーストまたはマスクである請求項27に記載の化粧料。

【請求項29】炭酸塩と酸と増粘剤と水を実質的に二酸化炭素を発生しない状態で含み、炭酸塩と酸と増粘剤と水を混合することにより気泡状の二酸化炭素を含有する二酸化炭素経皮・経粘膜吸収用組成物を得ることができる下記の(i)～(iv)のいずれかのキット：

- (i)水、増粘剤及び炭酸塩を含有する塩基性組成物と水、増粘剤及び酸を含有する酸性組成物を含むキット。
- (ii)炭酸塩及び固体酸（顆粒、細粒、粉末）、並びに水及び増粘剤から成る粘性組成物を含むキット。
- (iii)水及び増粘剤から成る粘性組成物、及び炭酸塩と酸の複合顆粒（細粒、粉末）剤を含むキット。
- (iv)炭酸塩と酸と増粘剤と水を含むキット。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、二酸化炭素経皮・経粘膜吸収用組成物、該組成物の製造用キット、該組成物を含む皮膚粘膜疾患もしくは皮膚粘膜障害に伴うかゆみ、末梢循環障害に基づく皮膚潰瘍、冷感、しびれ感；歯科疾患、皮膚粘膜損傷、化膿性皮膚疾患、角化異常症、筋骨格系疾患及び神経系疾患からなる群から選ばれるいずれかの疾患の予防ないし治療剤及び化粧料に関する。

【0002】

【従来の技術及びその課題】痒みの治療に対して、局所療法として外用の抗ヒスタミン剤や抗アレルギー剤などが一般に使用される。これらは痒みが発生したときに使用され、一時的にある程度痒みを抑える。湿疹に伴う痒みに対しては外用の非ステロイド抗炎症剤やステロイド剤の使用が一般的であり、これらは炎症を抑えることにより痒みの発生を防ごうとするものである。

【0003】しかしながら、外用の抗ヒスタミン剤や抗アレルギー剤はアトピー性皮膚炎、水虫や虫さされの痒みにはほとんど効果がない。外用の非ステロイド抗炎症剤やステロイド剤は、痒みに対する効果は弱く、即効性もない。また、ステロイド剤は副作用が強いため、使用が容易でない。

【0004】炭酸ガスは血行をよくすることが知られており、炭酸ガスを含む湿布剤が提案されている（特開昭62-286922号公報）。しかしながら、特開昭62-286922号公報の湿布剤は、炭酸塩と有機酸を用いて発生させた炭酸ガスを水に溶かして溶存炭酸ガスとして利用するものであり、水に溶解する炭酸ガスの絶対量は極めて少ないため、実質的に効果は期待できない。

【0005】特開昭61-207322号公報は、各々コーティングを施したアスコルビン酸と炭酸塩を含有する発泡性固形組成物を開示するが、該組成物は使用時までにアスコルビン酸と炭酸塩が反応して炭酸ガスを発生しないように安定化したものであり、その用途は、該公報の4頁左上欄及び実施例に記載されるように発泡性の粉末飲料、錠剤等の食品、発泡性浴剤、コンタクトレンズ、トイレ、浴槽などの洗浄剤に用いられるものであり、発生した炭酸ガスを保持する技術的課題は存在しない。

【0006】特開平3-227910号公報は、爪のクチクラに対し軟化作用を有する気泡性水溶液の製造方法を開示し、気泡性は製品を気持ちよく快適にさせるものであると記載されており、発生する二酸化炭素の作用については何ら記載されていない。また、二酸化炭素の発生のための酸成分として、その塩が尿素の軟化作用を補完するピロリドンカルボン酸を用いており、他の酸は一切開示されていない。また、その実施例1～5で得られる溶液はいずれも発生する炭酸ガスを保持するのに十分な粘性はなく、発生した炭酸ガスは速やかに空气中に拡散するものである。

【0007】特開平4-312521号公報は、性交時の潤滑性及び陰の乾燥防止のためのムース状潤滑剤を開示する。該潤滑剤には高分子凝集剤であるポリアクリルアミド、グリセリン、ビタミンE及び炭酸ガスが含まれているが、該ムース状潤滑剤は容器から取り出したときの容積を大きくするために炭酸ガスを使用するものであり、容器から出されたムース状潤滑剤は速やかに炭酸ガ

スを失い、性器に塗布する時点では炭酸ガスはほぼ完全に消失している。また、潤滑剤用途のためには非常に薄く塗布する必要があり、炭酸ガスを保持することができないものである。

【0008】特表平5-501421号公報は、酸、炭酸塩、増粘剤または沈殿防止剤とともに、水不溶性またはマイクロカプセル化された薬剤を含む固形医薬組成物であり、該組成物に水を加えると薬剤が懸濁するものである。該公報の4頁左下欄～右下欄に記載されるように、酸性物質及び塩基の処方への添加は増粘剤の水和は促進するが、発泡が生じないような量で行われ、二酸化炭素の発泡により増粘剤で被覆した顆粒は浮かんだ状態のままとなる傾向があり、この物質の溶解を遅らせ、所望の効果に対し反対の効果を生じさせることに留意する必要がある。すなわち、特表平5-501421号公報は、酸と炭酸塩を有する固形医薬組成物を開示するが、該組成物を水に溶かせたときに、二酸化炭素による発泡は実質的に起こらないものである。

【0009】本発明の目的は、水虫、虫さされ、アトピー性皮膚炎、貨幣状湿疹、乾皮症、脂漏性湿疹、蕁麻疹、痒疹、主婦湿疹、尋常性ざ瘡、膿疱疹、毛包炎、癰、せつ、蜂窩織炎、膿皮症、乾癬、魚鱗癬、掌蹠角化症、苔癬、枇糠疹、創傷、熱傷、き裂、びらん、凍瘡などの皮膚粘膜疾患もしくは皮膚粘膜障害に伴う痒みに有効な組成物を提供することにある。

【0010】また本発明は、褥創、創傷、熱傷、口角炎、口内炎、皮膚潰瘍、き裂、びらん、凍瘡、壊疽などの皮膚粘膜損傷；移植皮膚片、皮弁などの生着不全；歯肉炎、歯槽膿漏、義歯性潰瘍、黒色化歯肉、口内炎などの歯科疾患；閉塞性血栓性血管炎、閉塞性動脈硬化症、糖尿病性末梢循環障害、下肢静脈瘤などの末梢循環障害に基づく皮膚潰瘍や冷感、しびれ感；慢性関節リウマチ、頸肩腕症候群、筋肉痛、関節痛、腰痛症などの筋骨格系疾患；神経痛、多発性神経炎、スモン病などの神経系疾患；乾癬、鶏眼、たこ、魚鱗癬、掌蹠角化症、苔癬、枇糠疹などの角化異常症；尋常性ざ瘡、膿疱疹、毛包炎、癰、せつ、蜂窩織炎、膿皮症、化膿性湿疹などの化膿性皮膚疾患；除毛後の再発毛抑制（むだ毛処理）；そばかす、肌荒れ、肌のくすみ、肌の張りや肌の艶の衰え、髪の毛の艶の衰えなどの皮膚や毛髪などの美容上の問題及び部分肥満に有効な二酸化炭素経皮・経粘膜吸収用組成物、該組成物製造用キットを提供することを目的とする。

【0011】

【課題を解決するための手段】項1. 水、増粘剤及び気泡状二酸化炭素を含有し、二酸化炭素を持続的に経皮・経粘膜吸収させることができる組成物。

項2. 水及び増粘剤の合計量に対し、水60～99.9重量%、増粘剤0.1～40重量%を含有する項1に記載の組成物。

項3. 保湿剤をさらに含有する項1又は2に記載の組

成物。

項4. 保湿剤の含量が0.1～25重量%である項3に記載の組成物。

項5. 親油性物質をさらに含有する項1～4のいずれかに記載の組成物。

項6. 親油性物質の含量が0.01～10重量%である項5に記載の組成物。

項7. 界面活性剤をさらに含有する項1～6のいずれかに記載の組成物。

10 項8. 界面活性剤の含量が0.01～10重量%である項7に記載の組成物。

項9. 気泡状二酸化炭素を0.1容量%以上、好ましくは1容量%以上、より好ましくは2容量%以上、さらに好ましくは3容量%以上、特に好ましくは4容量%以上、最も好ましくは5容量%以上含む項1～8のいずれかに記載の組成物。

項10. 組成物中に保持されている気泡状二酸化炭素の40容量%以上、好ましくは60容量%以上、より好ましくは80容量%以上を気泡状で5分間以上、好ましくは30分間以上、より好ましくは1時間以上、特に2時間以上保持することができる項1～9のいずれかに記載の組成物。

項11. 表面が滑らかな長さ40cmのガラス板の端に、その1gを直径1cmの円盤状に塗り、その円盤が上に来るように水平面に対して60度の角度で立てたとき、5秒後の円盤の移動距離が30cm以内、好ましくは25cm以内、より好ましくは20cm以内、特に15cm以内である項1～10のいずれかに記載の組成物。

30 項12. 水、増粘剤及び炭酸塩を含有する塩基性組成物と、塩基性組成物に含まれる炭酸塩のモル数に対して少なくとも10%以上の酸を含有する二酸化炭素発生補助剤（I）からなり、使用時にこれらを混合して得られた組成物中に発生した二酸化炭素を保持し、発泡後の最大容積時の組成物中に保持されている二酸化炭素の40容量%以上、好ましくは60容量%以上、より好ましくは80容量%以上を気泡状で5分間以上、好ましくは30分間以上、より好ましくは1時間以上、特に2時間以上保持することができる二酸化炭素経皮・経粘膜吸収用組成物の製造キット。

40 項13. 塩基性組成物が、水、増粘剤及び炭酸塩の合計量に対し、水60～99.8重量%、増粘剤0.1～30重量%、炭酸塩0.1～10重量%を含有する項12記載のキット。

項14. 塩基性組成物と二酸化炭素発生補助剤（I）を混合したときの体積増加率が、塩基性組成物と二酸化炭素発生補助剤の合計容量の0.1容量%以上、好ましくは1容量%以上、より好ましくは3容量%以上、特に好ましくは5容量%以上、最も好ましくは7容量%以上である項12または13に記載のキット。

項 15. 塩基性組成物に保湿剤 0.1～25 重量%を含む項 12～14 のいずれかに記載のキット。

項 16. 塩基性組成物に界面活性剤 0.01～10 重量%を含む項 12～15 のいずれかに記載のキット。

項 17. 塩基性組成物に親油性物質 0.01～10 重量%を含む項 12～16 のいずれかに記載のキット。

項 18. 表面が滑らかな長さ 40 cm のガラス板の端に、その 1 g を直径 1 cm の円盤状に塗り、その円盤が上に来るように水平面に対して 60 度の角度で立てたとき、5 秒後の円盤の移動距離が 30 cm 以内、好ましくは 25 cm 以内、より好ましくは 20 cm 以内、特に 15 cm 以内である項 12～17 のいずれかに記載の二酸化炭素経皮・経粘膜吸収用組成物の製造キットから製造される組成物。

項 19. 水、増粘剤及び酸を含有する酸性組成物と、酸性組成物に含まれる酸のモル数に対して少なくとも 10% 以上の炭酸塩を含有する二酸化炭素発生補助剤 (I) からなり、使用時にこれらを混合して得られた組成物中に発生した二酸化炭素を保持し、発泡後の最大容積時の組成物中に保持されている二酸化炭素の 40 容量%以上、好ましくは 60 容量%以上、より好ましくは 80 容量%以上を気泡状で 5 分間以上、好ましくは 30 分間以上、より好ましくは 1 時間以上、特に 2 時間以上保持することができる二酸化炭素経皮・経粘膜吸収用組成物の製造キット。

項 20. 酸性組成物が、水、増粘剤及び酸の合計量に対し、水 60～99.8 重量%、増粘剤 0.1～30 重量%、酸 0.1～10 重量%を含有する項 19 に記載のキット。

項 21. 酸性組成物と二酸化炭素発生補助剤 (II) を混合したときの体積増加率が、酸性組成物と二酸化炭素発生補助剤 (II) の合計容量の 0.1 容量%以上、好ましくは 1 容量%以上、より好ましくは 3 容量%以上、特に好ましくは 5 容量%以上、最も好ましくは 7 容量%以上である項 19 または 20 に記載のキット。

項 22. 酸性組成物に保湿剤 0.1～25 重量%を含む項 19～21 のいずれかに記載のキット。

項 23. 酸性組成物に界面活性剤 0.01～10 重量%を含む項 19～22 のいずれかに記載のキット。

項 24. 酸性組成物に親油性物質 0.01～10 重量%を含む項 19～23 のいずれかに記載のキット。

項 25. 表面が滑らかな長さ 40 cm のガラス板の端に、その 1 g を直径 1 cm の円盤状に塗り、その円盤が上に来るように水平面に対して 60 度の角度で立てたとき、5 秒後の該組成物の円盤の移動距離が 30 cm 以内、好ましくは 25 cm 以内、より好ましくは 20 cm 以内、特に 15 cm 以内である項 19～24 のいずれかに記載の二酸化炭素経皮・経粘膜吸収用組成物の製造キットから製造される組成物。

項 26. 項 1～11 のいずれかの組成物、或いは、項

18 または 25 の組成物を含む、皮膚粘膜疾患もしくは皮膚粘膜障害に伴うかゆみ；末梢循環障害に基づく皮膚潰瘍、冷感、しびれ感；歯科疾患；皮膚粘膜損傷；化膿性皮膚疾患；角化異常症；筋骨格系疾患；及び神経系疾患からなる群から選ばれるいずれかの疾患の予防ないし治療剤。

項 27. 項 1～11 のいずれかの組成物、或いは、項 18 または 25 の組成物を含む、しみやそばかすを減少ないし目立たなくさせる作用、美白作用、肌の若返り作用、肌の引き締め作用、顔、脚、腕、腹部、脇腹、背中、首、顎などの部分肥満を改善する作用、肌質改善作用及び除毛後の再発毛抑制作用のいずれかの作用を有する化粧料。

項 28. 化粧料がクリーム、パック、ジェル、ペーストまたはマスクである請求項 27 に記載の化粧料。

項 29. 炭酸塩と酸と増粘剤と水を実質的に二酸化炭素を発生しない状態で含み、炭酸塩と酸と増粘剤と水を混合することにより気泡状の二酸化炭素を含有する二酸化炭素経皮・経粘膜吸収用組成物を得ることができる下記の (i)～(iv) のいずれかのキット：

(i) 水、増粘剤及び炭酸塩を含有する塩基性組成物と水、増粘剤及び酸を含有する酸性組成物を含むキット。

(ii) 炭酸塩及び固体酸（顆粒、細粒、粉末）、並びに水及び増粘剤から成る粘性組成物を含むキット。

(iii) 水及び増粘剤から成る粘性組成物、及び炭酸塩と酸の複合顆粒（細粒、粉末）剤を含むキット。

(iv) 炭酸塩と酸と増粘剤と水を含むキット。

【0012】かゆみを伴う皮膚粘膜疾患もしくは皮膚粘膜障害としては、水虫、虫さされ、アトピー性皮膚炎、貨幣状湿疹、乾皮症、脂漏性湿疹、蕁麻疹、痒疹、主婦湿疹、尋常性ざ瘡、膿疱疹、毛包炎、癰、せつ、蜂窩織炎、膿皮症、乾癬、魚鱗癬、掌蹠角化症、苔癬、枇糠疹、創傷、熱傷、き裂、びらん、凍瘡などが挙げられる。

【0013】皮膚粘膜損傷としては、褥創、創傷、熱傷、口角炎、口内炎、皮膚潰瘍、き裂、びらん、凍瘡、壊疽などが挙げられる。

【0014】化膿性皮膚疾患としては、尋常性ざ瘡、膿疱疹、毛包炎、癰、せつ、蜂窩織炎、膿皮症、化膿性湿疹などが挙げられる。

【0015】角化異常症としては、乾癬、鶏眼、たこ、魚鱗癬、掌蹠角化症、苔癬、枇糠疹などが挙げられる。

【0016】筋骨格系疾患としては、慢性関節リウマチ、頸肩腕症候群、筋肉痛、関節痛、腰痛症などが挙げられる。

【0017】歯科疾患としては、歯肉炎、歯槽膿漏、義歯性潰瘍、黒色化歯肉、口内炎などが挙げられる。

【0018】皮膚潰瘍や冷感、しびれ感を生じる末梢循環障害としては、閉塞性血栓性血管炎、閉塞性動脈硬化症、糖尿病性末梢循環障害、下肢静脈瘤などが挙げられ

る。

【0019】神経系疾患としては、神経痛、多発性神経炎、スモン病などが挙げられる。

【0020】

【発明の実施の形態】本発明の組成物は、正常であるか、何らかの疾患や損傷による異常があるかを問わず、血管系を有する皮膚や粘膜組織、皮下組織などに適用される。皮膚としては、手掌や足底、頭皮を含む外皮全てが含まれる。粘膜組織としては、鼻粘膜や口腔粘膜、歯周組織粘膜、口唇粘膜、外性器粘膜、肛門周囲粘膜などが含まれる。皮下組織としては、筋膜、皮下脂肪、真皮などが含まれる。

【0021】二酸化炭素は、炭酸飲料や発泡性製剤のように短時間、例えば数秒から数分以内に消失するものではなく、本発明の組成物に気泡状態で保持され、持続的に放出される。

【0022】本発明において、「二酸化炭素を持続的に経皮・経粘膜吸収させることができる組成物」とは、好ましい具体例では、二酸化炭素を5分以上、好ましくは20分以上、より好ましくは30分以上、さらに好ましくは1時間以上、特に好ましくは1.5時間以上、最も好ましくは2時間以上二酸化炭素を経皮・経粘膜吸収させることができる組成物を意味する。

【0023】本発明において、「気泡状二酸化炭素」とは、例えば炭酸塩と酸を反応させて二酸化炭素を発生させた場合や、二酸化炭素ボンベから二酸化炭素を吹き込んだ場合に、組成物中に気泡として含まれる二酸化炭素を意味し、該気泡は二酸化炭素のみからなっているとしてもよく、二酸化炭素とともに空気などを含んでいてもよい。「気泡状二酸化炭素」中の二酸化炭素の割合は30容量%以上、好ましくは50容量%以上、さらに好ましくは70容量%以上、特に好ましくは90容量%以上、最も好ましくは100容量%である。

【0024】本発明のキットにおいて、二酸化炭素発生補助剤(I)は、酸のみからなっているとしてもよく、酸とともに、水、増粘剤、結合剤、崩壊剤、賦形剤、界面活性剤、保湿剤、親油性物質、pH調整剤などを含んでいてもよい。二酸化炭素発生補助剤(I)は、塩基性組成物中に含まれる炭酸塩のモル数に対して少なくとも10%、好ましくは10~300%程度、より好ましくは50~200%程度の酸を含む。

【0025】本発明のキットにおいて、二酸化炭素発生補助剤(II)は、炭酸塩のみからなっているとしてもよく、炭酸塩とともに、水、増粘剤、結合剤、崩壊剤、賦形剤、界面活性剤、保湿剤、親油性物質、pH調整剤などを含んでいてもよい。二酸化炭素発生補助剤(II)は、酸性組成物中に含まれる炭酸塩のモル数に対して少なくとも10%、好ましくは10~300%程度、より好ましくは50~200%程度の炭酸塩を含む。

【0026】本発明の組成物は二酸化炭素の持続的経皮

・経粘膜吸収が目的であるので、組成物を対象部位に適用するには組成物中に気泡状二酸化炭素がより多く含まれていることが好ましく、組成物で対象部位を完全に覆うように厚めに塗布することが好ましい。流動性が低い組成物の場合にはガーゼや不織布などの吸収性素材などに吸収させて組成物の塗布時の厚みを持たせればよい。塗布する厚さは対象疾患や目的によって異なるが、0.2mm以上、好ましくは0.5mm以上、より好ましくは1.0mm以上、さらに好ましくは1.5mm以上、最も好ましくは2.0mm以上である。ただし、厚みがありすぎるとは組成物の適用が困難になるため、塗布する組成物もしくは組成物を含浸する吸収体の厚みは5cm以下、より好ましくは4cm以下、さらに好ましくは2cm以下、最も好ましくは1cm以下である。

【0027】本発明の組成物は、広範囲の皮膚もしくは粘膜組織に適用してもよく、例えば足全体を本発明組成物中に浸けることにより、水虫の痒みの治療を含むフットケア用途に用いてもよいし、ふくらはぎや下腿等を本発明組成物中に浸しておけば、所望する部位の部分的な美肌効果などが得られ、部分痩せも可能である。

【0028】さらに、全身熱傷あるいは部分熱傷の場合、熱傷部分を全体的に本発明組成物に浸けることにより、熱傷治療を行うことができる。同様に、本発明組成物を全身に適用することにより、全身の肌のケアを行うことができる。

【0029】本発明の組成物を皮膚粘膜疾患もしくは皮膚粘膜障害の治療や予防目的、又は皮膚や粘膜に対する美容目的で使用する場合は、該組成物を直接使用部位に塗布することもできるし、あるいはガーゼやスポンジ等の吸収性素材に含浸させるか、またはこれらの素材を袋状に成形してその中に該組成物を入れて使用部位に貼付してもよい。該組成物を塗布又は貼付した部位を通気性の乏しいフィルム、ドレッシング材などで覆う閉鎖療法を併用すれば更に高い効果が期待できる。また該組成物を満たした容器に所望部位を浸すことも有効である。その場合、二酸化炭素ボンベなどを用いて該組成物に二酸化炭素を補給すればより効果が持続する。

【0030】本発明の二酸化炭素経皮・経粘膜吸収用組成物は、密閉容器等に保存することにより、長期間有効性を失うことなく使用が可能である。また、用時調製により使用することも可能である。用時調製では二酸化炭素の発生に伴う吸熱反応により二酸化炭素経皮・経粘膜吸収用組成物が冷たくなるため、電子レンジや湯煎などにより調製用の材料を体温付近の温度など適当な暖かさによって暖めておくか、又は調製後に該組成物を暖めてもよい。

【0031】本発明の二酸化炭素経皮・経粘膜吸収用組成物は、損傷組織と粘膜に対してはpH5~8で用いることが好ましい。該組成物のpHが5以下では酸の刺激により痛みを生じ、pH8以上ではアルカリによる蛋白

変性作用により組織が損傷されるおそれがある。損傷のない皮膚に対して本発明の組成物はpH3～pH9で用いることが好ましい。該組成物のpHが3未満では酸の皮膚刺激により痛みやかぶれなどの副作用を起こすおそれがあり、pHが9超ではアルカリによる蛋白変性作用により組織が損傷されるおそれがある。

【0032】本発明の組成物の製造は、常圧又は加圧の二酸化炭素雰囲気下に行うのが、気泡状二酸化炭素中の二酸化炭素の割合を高めるため好ましい。

【0033】本発明の組成物には、二酸化炭素の気泡を効率よく組成物中に含ませるために界面活性剤を加えることができる。界面活性剤としては、以下のものが例示される。

・ノニオン界面活性剤：ジグリセロールジオレイン酸エステル、ソルビタン脂肪酸エステル、モノオレイン酸グリセリン、モノステアリン酸グリセリン、プロピレングリコールモノステアリン酸エステル、ポリオキシエチレンアルキルエーテル、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン・ポリオキシプロピレンブロックポリマー、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油エステルなど。

・カチオン界面活性剤：ステアリルトリメチルアンモニウムクロライド、セチルメチルアンモニウムクロライド、ステアリルジメチルベンジルアンモニウムクロライド、ミリスチルベンジルアンモニウムクロライド、塩化ベンザルコニウム、アシルグルタメート、DL-2-Pyrrolidone-5-Carboxylic Acid Salt of Ethyl N-Cocoyl-L-Arginateなど。

・アニオン界面活性剤：アシルN-メチルタウリン塩、アルキルエーテルリン酸エステル塩、アルキル硫酸ナトリウム、N-アシルアミノ酸塩、高級脂肪酸石鹸、ポリオキシエチレンアルキルエーテル硫酸塩など。

・両性界面活性剤：アルキルジメチルアミノ酢酸ベタイン、アルキルアミドジメチルアミノ酢酸ベタイン、2-アルキル-N-カルボキシー-N-ヒドロキシイミダゾリニウムベタインなど。

・非イオン界面活性剤：ポリオキシエチレンラウリルエーテル、プロピレングリコール脂肪酸エステル、ソルビタン脂肪酸エステル、グリセリン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンステアリルエーテル、ポリオキシエチレンオレイルエーテル、ポリオキシエチレンニルフェニルエーテル、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレンアルキルエーテル、エチレンオキシド・プロピレンオキシドブロック共重合体など。

・天然界面活性剤：レシチン、ラノリン、コレステロール、サポニンなど。

【0034】界面活性剤の量は、水、増粘剤及び界面活性剤の合計量あるいは組成物全量に対し、0.01～10重量%、好ましくは0.05～7重量%、より好ましくは0.01～5重量%、最も好ましくは0.1～2重

量%である。

【0035】界面活性剤は、最初から二酸化炭素を気泡状で含む組成物のみならず、用時調製型の二酸化炭素経皮・経粘膜吸収用組成物の製造キットの場合でも、塩基性組成物もしくは酸性組成物に界面活性剤を含んでいればの発泡性がよくなるために、気泡状二酸化炭素の含有量が増えるために好ましい。

【0036】本発明の組成物の増粘剤としては、天然高分子、半合成高分子、合成高分子、無機物からなる群の中から選ばれる1種または2種以上を使用できる。増粘剤の使用量は、本発明の組成物に0.1～40重量%、好ましくは1～15重量%、より好ましくは3～10重量%含まれる。

【0037】本発明で増粘剤に用いる天然高分子の中の植物系高分子としてはアラビアゴム、カラギーナン、ガラクトタン、寒天、クインシード、グアガム、トラガントガム、ペクチン、マンナン、ローカストビーンガム、小麦澱粉、米澱粉、トウモロコシ澱粉、馬鈴薯澱粉などがあげられる。

【0038】本発明で増粘剤に用いる天然高分子の中の微生物系高分子としてはカードラン、キサントガム、サクシノグルカン、デキストラン、ヒアルロン酸、プルランなどがあげられる。

【0039】本発明で増粘剤に用いる天然高分子の中の蛋白系高分子としてはアルブミン、カゼイン、コラーゲン、ゼラチン、フィブリンなどがあげられる。

【0040】本発明で増粘剤に用いる半合成高分子の中のセルロース系高分子としてはエチルセルロース、カルボキシメチルセルロース及びその塩類、カルボキシメチルエチルセルロース及びその塩類、カルボキシメチルスターチ及びその塩類、クロスカルメロース及びその塩類、結晶セルロース、酢酸セルロース、酢酸フタル酸セルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、粉末セルロース、メチルセルロース、メチルヒドロキシプロピルセルロースなどがあげられる。

【0041】本発明で増粘剤に用いる半合成高分子の中の澱粉系高分子としてはアルファ化澱粉、部分アルファ化澱粉、カルボキシメチル澱粉、デキストリン、メチル澱粉などがあげられる。

【0042】本発明で増粘剤に用いる半合成高分子の中のアルギン酸系高分子としてはアルギン酸ナトリウム、アルギン酸プロピレングリコールエステルなどがあげられる。

【0043】本発明で増粘剤に用いる半合成高分子の中のその他の多糖類系高分子としてはコンドロイチン硫酸ナトリウム、ヒアルロン酸ナトリウムなどがあげられる。

【0044】本発明で増粘剤に用いる合成高分子として

は、カルボキシビニルポリマー、ポリアクリル酸ナトリウム、ポリビニルアセタールジエチルアミノアセター、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、メタアクリル酸-アクリル酸エチルコポリマー、メタアクリル酸-メタアクリル酸エチルコポリマー、メタアクリル酸エチル・メタアクリル酸塩化トリメチルアンモニウムエチルコポリマー、メタアクリル酸ジメチルアミノエチル・メタアクリル酸メチルコポリマーなどがあげられる。

【0045】本発明で増粘剤に用いる無機物としては含水二酸化ケイ素、軽質無水ケイ酸、コロイダルアルミナ、ベントナイト、ラボナイトなどがあげられる。

【0046】水は、本発明の組成物に60～99.9重量%程度、好ましくは75～99重量%程度、より好ましくは85～97重量%程度含まれる。

【0047】本発明の組成物に気泡状の二酸化炭素を含有、保持させる方法としては、水と増粘剤を含む組成物に炭酸ガスボンベなどを用いて二酸化炭素を直接吹き込む方法がある。

【0048】また、反応により二酸化炭素を発生する物質を水と増粘剤を含む組成物中で反応させて二酸化炭素を発生させるか、又は本発明のキットの各成分を混合することにより本発明の組成物中に二酸化炭素を含有、保持させることができる。

【0049】本発明に用いる炭酸塩としては、酸と反応して二酸化炭素を発生するものであれば特に限定されないが、好ましくは炭酸アンモニウム、炭酸水素アンモニウム、炭酸カリウム、炭酸水素カリウム、セスキ炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、セスキ炭酸ナトリウム、炭酸リチウム、炭酸水素リチウム、セスキ炭酸リチウム、炭酸セシウム、炭酸水素セシウム、セスキ炭酸セシウム、炭酸マグネシウム、炭酸水素マグネシウム、炭酸水素カルシウム、炭酸カルシウム、炭酸水酸化マグネシウム、炭酸バリウムなどのアルカリ金属またはアルカリ土類金属の炭酸塩、炭酸水素塩、セスキ炭酸塩、塩基性炭酸塩があげられこれらの1種または2種以上が用いられる。

【0050】本発明に用いる酸としては、有機酸、無機酸のいずれでもよく、これらの1種または2種以上が用いられる。

【0051】有機酸としては、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、酪酸、吉草酸等の直鎖脂肪酸、シュウ酸、マロン酸、コハク酸、グルタル酸、アジピン酸、ピメリン酸、フマル酸、マレイン酸、フタル酸、イソフタル酸、テレフタル酸等のジカルボン酸、グルタミン酸、アスパラギン酸等の酸性アミノ酸、グリコール酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、乳酸、ヒドロキシアクリル酸、 α -オキシ酪酸、グリセリン酸、タルトロン酸、サリチル酸、没食子酸、トロパ酸、アスコルビン酸、グルコン酸等のオキシ酸などがあげられる。

【0052】無機酸としてはリン酸、リン酸二水素カリウム、リン酸二水素ナトリウム、亜硫酸ナトリウム、亜硫酸カリウム、ピロ亜硫酸ナトリウム、ピロ亜硫酸カリウム、酸性ヘキサメタリン酸ナトリウム、酸性ヘキサメタリン酸カリウム、酸性ピロリン酸ナトリウム、酸性ピロリン酸カリウム、スルファミン酸などがあげられる。

【0053】本発明の組成物は化粧品としては、美白、肌質改善、そばかす改善、肌の若返り、肌の引き締め、部分痩せ、除毛後の再発毛抑制、髪の艶改善効果などがあり、クリーム、ジェル、ペースト、パック、マスクなどの形状で使用できる。また、香料や色材が添加でき、香料としては天然香料、合成香料、調合香料などがあげられる。

【0054】パックに配合できる添加物としては、パック時の清涼感を付加するために揮発性アルコールとしてエタノールなどを0.1～20重量%配合できる。また皮膚に潤いを与える目的などでポリエチレングリコール、グリセリン、プロピレングリコール、ジプロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール、ソルビトールなどの糖類を0.1～15重量%、コンドロイチン硫酸ナトリウムなどのムコ多糖類などを保湿剤として0.1～25重量%配合できる。皮膚を軟化させる目的でオリーブ油、マカデミアナッツ油、ホホバ油、流動パラフィン、スクワラン、オレイン酸オクチルドデシルなどの油脂類を0.01～10重量%配合できる。美白、美肌、肌の若返り効果等を増強する目的でビタミンCとその誘導体やアルブチン、コウジ酸などの美白剤を0.01～15重量%、パントテニールエチルエーテルやブラセンタエキスなどの細胞賦活剤などを0.01～20重量%配合できる。アラントインやグリチルリチン塩などの消炎剤を0.01～10重量%、クロルヘキシジンやアクリノールなどの殺菌剤を0.1～20重量%、メチルパラベンや1,2-ペンタンジオールなどの防腐剤などを0.1～25重量%配合することもできる。油脂類の分離を防ぐ目的でポリキシエチレンノニルフェニルエーテルやソルビタンモノステアレートなどの界面活性剤を0.01～10重量%配合できる。

【0055】クリームに配合できる成分としては、クリームは油相成分、水相成分、界面活性剤を主な成分として構成されるが、油相成分としては例えばスクワラン、ワセリン、流動パラフィン、セレシン、マイクロクリスタリンワックスなどの炭化水素、オリーブ油、マカデミアナッツ油、アーモンド油、ホホバ油、アボカド油、硬化パーム油、ひまし油、月見草油、合成トリグリセライドなどの油脂、オレイン酸、ステアリン酸、イソステアリン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ベヘニン酸などの脂肪酸、ミツロウ、ラノリン、カルナバロウ、キャンデリラロウなどのロウ、セタノール、ステアリルアルコール、ベヘニルアルコール、オクチルドデシアルコール、コレステロールなどの高級アルコール、グリセリン

トリエステル、ペンタエリスリトールテトラエステル、コレステリルエステルなどの合成エステルなどが0.01~10重量%配合できる。水相成分としてはグリセリン、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、1,3-ブチレングリコール、ジグリセリン、ジプロピレングリコール、ソルビトール、マンニトールなどの保湿剤を0.1~25重量%、クインシード、ペクチン、キサンタンガム、アルギン酸ナトリウム、カルボキシビニルポリマーなどの粘液質を0.1~40重量%、エタノール、イソプロパノールなどのアルコールを0.1~20重量%を配合できる。界面活性剤としてはモノステアリン酸グリセリン、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンアルキルエーテルなどの非イオン性界面活性剤、脂肪酸石鹸、アルキル硫酸ナトリウムなどの陰イオン性界面活性剤などを0.01~10重量%配合できる。香料、色素も特に制限なく通常の化粧品に使用される範囲の配合量で配合できる。ビタミンEやジブチルヒドロキシトルエンなどの酸化防止剤を0.1~10重量%、ビタミンCとその誘導体やアルブチン、コウジ酸などの美白剤を0.01~15重量%、パントテンールエチルエーテルやプラセンタエキスなどの細胞賦活剤を0.01~15重量%、アラントインやグリチルリチン塩などの消炎剤を0.01~10重量%、クロルヘキシジンやアクリノールなどの殺菌剤を0.1~20重量%、メチルパラベンや1,2-ペンタンジオールなどの防腐剤を0.1~25重量%を配合することもできる。

【0056】本発明の組成物には、これまでに述べた成分もしくは原料以外に、例えばセラミドやコメ発酵エキス、ワインもしくはワイン抽出液、マリーゴールドエキスなどの保湿剤を0.1~25重量%、カフェインやコラエキスを0.1~10重量%、アルゴエキスを0.1~10重量%、フルーティン酸、イオウ、サリチル酸、レゾルシンなどの角質除去成分を0.1~10重量%、β-グリチルレチン酸、グリチルリチン酸誘導体、アラントイン、アズレン、ε-アミノカプロン酸、ヒノキチオール、ハイドロコチゾンなどの抗炎症剤を0.01~10重量%、酸化亜鉛、硫酸亜鉛、アラントインヒドロキシアリミニウム、塩化アルミニウム、硫酸アルミニウム、スルホ石炭酸亜鉛、タンニン酸、クエン酸、乳酸などの収斂剤を0.1~10重量%、メントール、カンフルなどの清涼化剤を0.1~10重量%、ビタミンA、ビタミンB群、ビタミンD、ビタミンE、パントテン酸カルシウム、パントテン酸エチルエーテル、ビオチンなどのビタミン類を0.01~10重量%、エストラジオール、エストロン、エチニルエストラジオール、コルチゾン、プレドニゾン、プレドニゾロンなどのホルモン類を0.01~5重量%、塩酸ジフェンヒドラミン、マレイン酸クロルフェニラミン、グリチルリチン酸誘導体などの抗ヒスタミン剤を0.01~10重量%、アロエ

キス、カミツレエキス、カンゾウエキス、オオバクエキス、ビワ抽出液などの植物性抗炎症、細胞賦活作用物質を0.01~10重量%、カンファー、メントールなどの鎮痒剤を0.01~5重量%、アミリス、イランイラン、エレミ、カユプテ、グアヤックウッド、クラリセージ、クローブ、コパイバ、コリアンダー、サイプレス、サンダルウッド、サントキシラム、シダーウッド、シトロネラ、シナモン、ジャスミン、スターアニス、スパイクラベンダー、スベアミント、セージ、ゼラニウムローズ、ティーツリー、ディール、ニアウリ、ネロリ、パイナップル、バジル、パチュリー、パルマローザ、ファアー、フェンネル、プチグレン、フランキンセンス、フレンチマリーゴールド、ペパーミント、ベルガモット、ベンゾイン、マージョラム、マートル、マンダリン、ミルラ、ライム、ラバンジン、ラベンダー、リツェア、レモン、レモングラス、ローズ、ローズウッド、ユーカリなどのアロマテラピーなどに用いられるハーブエッセンスを0.01~5重量%配合できる。ここに例示した以外にも、通常化粧品に配合される成分は特に制限なく本発明組成物に配合できる。

【0057】本発明の二酸化炭素経皮・経粘膜吸収用組成物及び二酸化炭素経皮・経粘膜吸収用組成物の製造キットの塩基性組成物または酸性組成物は製造に必要な全ての成分を一つの容器中で同時に混合攪拌するだけでも製造できるが、増粘剤が粉体等の固形物の場合は、延びがよく使いやすいものとするためには、増粘剤をあらかじめ液体の保湿剤で分散させておき、それ以外の成分を溶解もしくは分散させた液に徐々に加えてゆっくり混合攪拌することが好ましい。保湿剤の量としては、増粘剤との混合液が入った容器を傾けたときに流れ出る程度の流動性を持つような量を選ばばよいが、増粘剤の重量に対して60~500重量%、好ましくは80~400重量%、より好ましくは100~300重量%、さらに好ましくは120~250重量%、最も好ましくは130~200重量%である。保湿剤としてはグリセリン、1,3-ブチレングリコール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、ジプロピレングリコール、ジグリセリンなどがあげられる。

【0058】保湿剤の量としては、組成物全体量を基準として0.1~25重量%程度、好ましくは1~20重量%程度、より好ましくは3~15重量%程度である。本発明の組成物が特に水、増粘剤、保湿剤と二酸化炭素からなる場合には、組成物全体の重量に対して水60~99.8重量%、増粘剤0.1~20重量%、保湿剤0.1~20重量%が好ましい。

【0059】本発明の二酸化炭素経皮・経粘膜吸収用組成物は、例えば真空乳化機などの密閉式攪拌混合機内で容器内の空気を二酸化炭素に置換することにより、原料を混合攪拌するだけで製造できるが、原料に界面活性剤を加えることにより、多くの気泡状二酸化炭素を短時間

で含有保持させることができる。界面活性剤の該組成物中の含有量としては、10重量%以下、好ましくは0.01~7重量%、より好ましくは0.1~5重量%、最も好ましくは0.5~3重量%である。

【0060】本発明の二酸化炭素経皮・経粘膜吸収用組成物及び二酸化炭素経皮・経粘膜吸収用組成物の製造用キットの塩基性もしくは酸性組成物は、親油性物質を加えることにより美肌効果や創傷治癒促進効果等の有効性を損なうことなく皮膚粘膜から除去しやすい組成物にできる。親油性物質としては天然油脂、半合成油脂、合成油脂のいずれも制限なく使える。親油性物質の該組成物中の含有量としては、0.01~10重量%、より好ましくは0.3~5重量%、最も好ましくは0.5~3重量%である。

【0061】親油性物質としては、アボカド油、アーモンド油、オリーブ油、カカオ脂、硬化パーム油、合成トリグリセライド、月見草油、ヒマシ油、ヒマワリ油、ホホバ油、マカデミアナッツ油などの油脂、スクワラン、セレシン、固形パラフィン、マイクロクリスタリンワックス、流動パラフィン、ワセリンなどの炭化水素、カルナバロウ、キャンデリラロウ、ミツロウ、ラノリンなどのロウ、イソステアリルアルコール、2-オクチルドデカノール、ステアリルアルコール、セタノール、コレステロール、ヘキサデシルアルコール、ペヘニルアルコールなどの高級アルコール、イソステアリン酸、オレイン酸、ステアリン酸、パルミチン酸、ベヘニン酸、ミリスチン酸などの脂肪酸、イソプロピルミリスเตート、2-エチルヘキサン酸セチル、グリセリントリエステル、コレステリルエステル、ペンタエリスリトールテトラエステル、リンゴ酸ジイソステアリルなどの合成エステル、シクロメチコン、ジメチルポリシロキサン、メチルポリシロキサン、メチルフェニルポリシロキサンなどのシリコン油などが挙げられる。

【0062】本発明の組成物はチューブや広口容器に入れて使用することができる。容器は本発明組成物に含まれる気泡状二酸化炭素が減少もしくは消失しないように完全密閉式が好ましい。容器の材質は容器の形状に応じてナイロンPA、ポリエチレン、ポリプロピレン、ポリスチレン、AS樹脂、ABS樹脂、ポリエチレンテレフタレート、ポリ塩化ビニル、エチレンービニルアルコール共重合樹脂、ポリアセタールなどプラスチックやアルミニウム、鉄、真鍮、ステンレスなどの金属、ソーダ石灰ガラス、カリ鉛ガラス、乳白ガラスなどのガラスなどから適宜選んで使用できる。本発明のキットの塩基性組成物もしくは酸性組成物はチューブや広口容器に入れて使用できるが、チューブの場合は空の広口容器に出して二酸化炭素発生補助剤と混合して使う。広口容器の場合は底の角が丸い容器が二酸化炭素発生補助剤と混合攪拌しやすく好ましい。また広口容器の場合は本発明のキットから製造される組成物の体積が塩基性組成物もしくは

酸性組成物と二酸化炭素発生補助剤との合計よりも増加するため、これら組成物の体積の1.5倍以上、好ましくは1.6倍以上、より好ましくは1.7倍以上、最も好ましくは1.8倍以上の容量の容器を使用する。容器の材質は塩基性組成物の場合は耐アルカリ性、酸性組成物の場合は耐酸性の材質であればいずれも制限なく使えるが、ナイロンPA、ポリエチレン、ポリプロピレン、ポリスチレン、AS樹脂、ABS樹脂、ポリエチレンテレフタレート、ポリ塩化ビニル、エチレンービニルアルコール共重合樹脂、ポリアセタールなどプラスチックやアルミニウム、鉄、真鍮、ステンレスなどの金属などを容器の形状に応じて適宜使用する。酸性組成物の場合はさらにソーダ石灰ガラス、カリ鉛ガラス、乳白ガラスなどのガラスも使える。塩基性組成物もしくは酸性組成物と二酸化炭素発生補助剤の混合攪拌は手指でも可能であるが、バターナイフやヘラなどを使えば攪拌とともに塗布にも使える。

【0063】

【発明の効果】本発明の組成物は、水虫、虫さされ、アトピー性皮膚炎、貨幣状湿疹、乾皮症、脂漏性湿疹、蕁麻疹、痒疹、主婦湿疹、尋常性ざ瘡、膿疱疹、毛包炎、癰、せつ、蜂窩織炎、膿皮症、乾癬、魚鱗癬、掌蹠角化症、苔癬、枇糠疹、創傷、熱傷、き裂、びらん、凍瘡などの皮膚粘膜疾患もしくは皮膚粘膜障害に伴うかゆみ；褥創、創傷、熱傷、口角炎、皮膚潰瘍、き裂、びらん、凍瘡、壊疽などの皮膚粘膜損傷；移植皮膚片、皮弁などの生着不全；歯肉炎、歯槽膿漏、義歯性潰瘍、黒色化歯肉、口内炎などの歯科疾患；閉塞性血栓性血管炎、閉塞性動脈硬化症、糖尿病性末梢循環障害、下肢静脈瘤などの末梢循環障害に基づく皮膚潰瘍や冷感、しびれ感；慢性関節リウマチ、頸肩腕症候群、筋肉痛、関節痛、腰痛症などの筋骨格系疾患；神経痛、多発性神経炎、スモン病などの神経系疾患；乾癬、鶏眼、たこ、魚鱗癬、掌蹠角化症、苔癬、枇糠疹などの角化異常症；尋常性ざ瘡、膿疱疹、毛包炎、癰、せつ、蜂窩織炎、膿皮症、化膿性湿疹などの化膿性皮膚疾患；除毛後の再発毛抑制（むだ毛処理）；そばかす、肌荒れ、肌のくすみ、肌の張りや肌の艶の衰え、髪の毛の艶の衰えなどの皮膚や毛髪などの美容上の問題などを副作用をほとんどともなわずに治療及び予防あるいは改善でき、また所望する部位に使用すれば、その部位を瘦せさせられる。

【0064】本発明の二酸化炭素経皮・経粘膜吸収用組成物を水虫、虫さされ、アトピー性皮膚炎、貨幣状湿疹、乾皮症、脂漏性湿疹、蕁麻疹、痒疹、主婦湿疹、尋常性ざ瘡、膿疱疹、毛包炎、癰、せつ、蜂窩織炎、膿皮症、乾癬、魚鱗癬、掌蹠角化症、苔癬、枇糠疹、創傷、熱傷、き裂、びらん、凍瘡などの皮膚粘膜疾患もしくは皮膚粘膜障害に伴うかゆみの治療に使用する場合は、患部を完全に覆うように0.2mm以上、好ましくは0.5mm以上、より好ましくは1.0mm以上、さらに好

ましくは1.5mm以上、最も好ましくは2.0mm以上の厚さに、2分以上、好ましくは3分以上、より好ましくは5分以上、さらに好ましくは10分以上、最も好ましくは15分以上塗布する。このとき該組成物の上を食品用合成樹脂ラップフィルムやビニールなどの気体不透過性物質で覆えば一層効果が高まる。本発明の組成物は1回のみの塗布でも効果が得られるが、1日1回～数回を週1回以上、好ましくは3日に1回、より好ましくは2日に1回、最も好ましくは毎日、痒みが消失するまで塗布する。塗布終了後は拭き取るか、水などで洗い流すか、あるいはその両方を行ってもよい。

【0065】本発明の二酸化炭素経皮・経粘膜吸収用組成物を褥創、創傷、熱傷、口角炎、皮膚潰瘍、き裂、びらん、凍瘡、壊疽などの皮膚粘膜損傷の治療に使用する場合は、患部を完全に覆うように0.5mm以上、好ましくは1.0mm以上、より好ましくは1.5mm以上、さらに好ましくは2.0mm以上、最も好ましくは3.0mm以上の厚さに、5分以上、好ましくは10分以上、より好ましくは15分以上、最も好ましくは20分以上、損傷が治癒するまで塗布する。損傷部位が周囲皮膚粘膜より陥没している症例に対しては、損傷部位を該組成物で埋めて周囲皮膚粘膜組織と同じ高さに、好ましくは周囲皮膚粘膜組織より0.5mm以上高く、より好ましくは周囲皮膚粘膜組織より1.0mm以上高く、さらに好ましくは周囲皮膚粘膜組織より1.5mm以上高く、最も好ましくは周囲皮膚粘膜組織より2.0mm以上高く該組成物を損傷部位上に盛り上げる。フィルムドレッシング材などの、粘着性が強く気体透過性の劣る素材でできた膜などで該組成物を覆って周囲皮膚に接着させ、該組成物を密閉すれば一層効果が高まるが、食品用合成樹脂ラップフィルムやビニールなどの気体不透過性物質で覆っても効果は増大する。24時間持続的に塗布しても問題はなく、褥創などの場合は長時間の連続塗布により効果が高まるだけでなく、看護の大幅な省力化が可能である。本発明の組成物は1日1回～数回を週1回以上、好ましくは3日に1回、より好ましくは2日に1回、最も好ましくは毎日、皮膚粘膜損傷が治癒するまで塗布する。塗布終了後は生理的食塩水などで洗い流すか、清潔なガーゼなどで部分的に除去した後生理的食塩水などで洗い流し、創傷被覆材などで患部を保護すればよいが、連続投与する場合には部分的に組成物を除去した後に、残った組成物の上から新しい本発明の組成物を追加投与してもよい。

【0066】本発明の二酸化炭素経皮・経粘膜吸収用組成物を生着不全状態にある移植皮膚片、皮弁などの生着促進に使用する場合は、もしくは移植皮膚片、皮弁などの生着不全の防止に使用する場合は、患部を完全に覆うように0.5mm以上、好ましくは1.0mm以上、より好ましくは1.5mm以上、さらに好ましくは2.0mm以上、最も好ましくは3.0mm以上の厚さに、5分

以上、好ましくは10分以上、より好ましくは15分以上、最も好ましくは20分以上塗布する。フィルムドレッシング材などの粘着性が強く気体透過性の劣る素材でできた膜などで該組成物を覆って周囲皮膚に接着させ、該組成物を密閉すれば一層効果が高まるが、食品用合成樹脂ラップフィルムやビニールなどの気体不透過性物質で覆っても効果は増大する。24時間以上持続的に塗布しても問題はなく、むしろ長時間の連続塗布により効果が高まる。本発明の組成物は1日1回～数回を週1回以上、好ましくは3日に1回、より好ましくは2日に1回、最も好ましくは毎日、生着が完成するまで塗布する。塗布終了後は生理的食塩水などで洗い流すか、清潔なガーゼなどで部分的に除去した後生理的食塩水などで洗い流し、創傷被覆材などで患部を保護すればよいが、連続投与する場合には部分的に組成物を除去した後に、残った組成物の上から新しい本発明の組成物を追加投与してもよい。

【0067】本発明の二酸化炭素経皮・経粘膜吸収用組成物を歯肉炎、歯槽膿漏、義歯性潰瘍、黒色化歯肉、口内炎などの歯科疾患の治療もしくは予防に使用する場合は、通常患部もしくは疾患の発生が予想される部位を完全に覆うように0.5mm以上、好ましくは1.0mm以上、より好ましくは1.5mm以上、さらに好ましくは2.0mm以上、最も好ましくは3.0mm以上の厚さに、5分以上、好ましくは10分以上、より好ましくは15分以上、最も好ましくは20分以上、1日1回～数回を週1回以上、好ましくは3日に1回、より好ましくは2日に1回、最も好ましくは毎日、患部の治癒が認められるか、疾患の発生兆候がなくなるまで塗布する。塗布終了後はうがいなどで口内の組成物を洗い流せばよいが、完全に洗い流せずに口内に残り、飲み込んでも問題はない。また本発明の組成物で非常に流動性の高いもの、例えば試験例35（組成物の流動性の評価試験）の試験方法で組成物の円盤の5秒間の移動距離が30cm以上の本発明の組成物の場合は、含漱剤として使用することも可能である。その場合は、本発明の組成物5g以上、好ましくは10g以上、より好ましくは15g以上、さらに好ましくは20g以上、最も好ましくは30g以上を、3分以上、好ましくは5分以上、より好ましくは10分以上、さらに好ましくは15分以上、最も好ましくは20分以上所望する部位を覆うように口に含む。所定の時間が過ぎれば組成物を吐き出し、水などでうがいして洗い流してもよいし、そのまま放置しても特に問題はない。

【0068】本発明の二酸化炭素経皮・経粘膜吸収用組成物を閉塞性血栓血管炎、閉塞性動脈硬化症、糖尿病性末梢循環障害、下肢静脈瘤などの末梢循環障害に基づく皮膚潰瘍や冷感、しびれ感などの予防もしくは治療に使用する場合は、末梢循環障害部位を完全に覆うように0.2mm以上、好ましくは0.5mm以上、より好ま

しくは1.0mm以上、さらに好ましくは1.5mm以上、最も好ましくは2.0mm以上の厚さに、5分以上、好ましくは10分以上、より好ましくは15分以上、さらに好ましくは20分以上、最も好ましくは30分以上塗布する。このとき該組成物の上を食品用合成樹脂ラップフィルムやビニールなどの気体不透過性物質などで覆えば一層効果が高まる。本発明の組成物は1日1回～数回を週1回以上、好ましくは3日に1回、より好ましくは2日に1回、最も好ましくは毎日、患部の治癒が認められるか、疾患の発生兆候がなくなるまで塗布する。塗布終了後は拭き取るか、水などで洗い流すか、あるいはその両方を行ってもよい。

【0069】本発明の二酸化炭素経皮・経粘膜吸収用組成物を慢性関節リウマチ、頸肩腕症候群、筋肉痛、関節痛、腰痛症などの筋骨格系疾患、もしくは神経痛、多発性神経炎、スモン病などの神経系疾患の治療もしくは予防に使用する場合は、患部もしくは疾患発生が予想される部位を完全に覆うように0.2mm以上、好ましくは0.5mm以上、より好ましくは1.0mm以上、さらに好ましくは1.5mm以上、最も好ましくは2.0mm以上、5分以上、好ましくは10分以上、より好ましくは15分以上、さらに好ましくは20分以上、最も好ましくは30分以上塗布する。このとき該組成物の上を食品用合成樹脂ラップフィルムやビニールなどの気体不透過性物質などで覆えば一層効果が高まる。本発明の組成物は1日1回～数回を週1回以上、好ましくは3日に1回、より好ましくは2日に1回、最も好ましくは毎日、患部の治癒が認められるか、疾患の発生兆候がなくなるまで塗布する。塗布終了後は拭き取るか、水などで洗い流すか、あるいはその両方を行ってもよい。

【0070】本発明の二酸化炭素経皮・経粘膜吸収用組成物を乾癬、鶏眼、たこ、魚鱗癬、掌跖角化症、苔癬、枇糠疹などの角化異常症の治療に使用する場合は、患部を完全に覆うように0.2mm以上、好ましくは0.5mm以上、より好ましくは1.0mm以上、さらに好ましくは1.5mm以上、最も好ましくは2.0mm以上の厚さに、5分以上、好ましくは10分以上、より好ましくは15分以上、さらに好ましくは20分以上、最も好ましくは30分以上塗布する。このとき該組成物の上を食品用合成樹脂ラップフィルムやビニールなどの気体不透過性物質などで覆えば一層効果が高まる。本発明の組成物は1日1回～数回を週1回以上、好ましくは3日に1回、より好ましくは2日に1回、最も好ましくは毎日、治癒が確認できるまで塗布する。塗布終了後は拭き取るか、水などで洗い流すか、あるいはその両方を行ってもよい。

【0071】本発明の二酸化炭素経皮・経粘膜吸収用組成物を尋常性ざ瘡、膿疱疹、毛包炎、癰、せつ、蜂窩織炎、膿皮症、化膿性湿疹などの化膿性皮膚疾患の治療に

使用する場合は、患部を完全に覆うように0.5mm以上、好ましくは1.0mm以上、より好ましくは1.5mm以上、さらに好ましくは2.0mm以上、最も好ましくは3.0mm以上の厚さに、5分以上、好ましくは10分以上、より好ましくは15分以上、さらに好ましくは20分以上、最も好ましくは30分以上塗布する。このとき該組成物の上を食品用合成樹脂ラップフィルムやビニールなどの気体不透過性物質などで覆えば一層効果が高まる。本発明の組成物は1日1回～数回を週1回以上、好ましくは3日に1回、より好ましくは2日に1回、最も好ましくは毎日、治癒が確認できるまで塗布する。塗布終了後は拭き取るか、水などで洗い流すか、あるいはその両方を行ってもよい。

【0072】本発明の二酸化炭素経皮・経粘膜吸収用組成物を除毛後の再発毛抑制（むだ毛処理）に使用する場合は、剃刀等で所望の部位のむだ毛を剃るか、あるいは除毛剤等で除毛した後に、除毛部位を完全に覆うように0.5mm以上、好ましくは1.0mm以上、より好ましくは1.5mm以上、さらに好ましくは2.0mm以上、最も好ましくは3.0mm以上の厚さに、5分以上、好ましくは10分以上、より好ましくは15分以上、さらに好ましくは20分以上、最も好ましくは30分以上塗布する。このとき該組成物の上を食品用合成樹脂ラップフィルムやビニールなどの気体不透過性物質などで覆えば一層効果が高まる。本発明の組成物は1日1回～数回を週1回以上、好ましくは3日に1回、より好ましくは2日に1回、最も好ましくは毎日、総塗布回数が10回以上、好ましくは15回以上、より好ましくは20回以上、最も好ましくは30回以上塗布する。塗布終了後は拭き取るか、水などで洗い流すか、あるいはその両方を行ってもよい。

【0073】本発明の二酸化炭素経皮・経粘膜吸収用組成物をそばかすを減少させる、もしくは目立たなくさせる目的で使用する場合は、所望の部位のみを覆うよう塗布してもよいが、美白作用や部分肥満を改善する作用などが塗布部位に同時に現れるため、できる限り広範囲に、例えば顔の場合は顔全体に0.5mm以上、好ましくは1.0mm以上、より好ましくは1.5mm以上、さらに好ましくは2.0mm以上、最も好ましくは3.0mm以上の厚さに、5分以上、好ましくは10分以上、より好ましくは15分以上、さらに好ましくは20分以上、最も好ましくは30分以上塗布する。このとき該組成物の上を食品用合成樹脂ラップフィルムやビニールなどの気体不透過性物質などで覆えば一層効果が高まる。本発明の組成物は1日1回～数回を週1回以上、好ましくは3日に1回、より好ましくは2日に1回、最も好ましくは毎日、総塗布回数が10回以上、好ましくは15回以上、より好ましくは20回以上、最も好ましくは30回以上塗布する。塗布終了後は拭き取るか、水などで洗い流すか、あるいはその両方を行ってもよい。

【0074】本発明の二酸化炭素経皮・経粘膜吸収用組成物を美白や肌の引き締め、肌質改善目的で使用する場合は、所望の部位を覆うように0.2mm以上、好ましくは0.5mm以上、より好ましくは1.0mm以上、さらに好ましくは1.5mm以上、最も好ましくは2.0mm以上の厚さに、5分以上、好ましくは10分以上、より好ましくは15分以上、さらに好ましくは20分以上、最も好ましくは30分以上塗布する。このとき該組成物の上を食品用合成樹脂ラップフィルムやビニールなどの気体不透過性物質で覆えば一層効果が高まる。本発明で言う肌質改善とは、滑らかできめが細かく、透明感があって化粧乗りのよい肌にするを言う。美白効果や肌の引き締め効果、肌質改善効果は本発明の組成物を1回塗布するだけでも得られるが、1日1回～数回を週1回以上、好ましくは3日に1回、より好ましくは2日に1回、最も好ましくは毎日、可能な限り継続する。塗布終了後は拭き取るか、水などで洗い流すか、あるいはその両方を行ってもよい。

【0075】本発明の二酸化炭素経皮・経粘膜吸収用組成物を肌の若返り目的で使用する場合は、所望の部位を覆うように0.2mm以上、好ましくは0.5mm以上、より好ましくは1.0mm以上、さらに好ましくは1.5mm以上、最も好ましくは2.0mm以上の厚さに、5分以上、好ましくは10分以上、より好ましくは15分以上、さらに好ましくは20分以上、最も好ましくは30分以上塗布する。このとき該組成物の上を食品用合成樹脂ラップフィルムやビニールなどの気体不透過性物質で覆えば一層効果が高まる。本発明で言う肌の若返りとは、微視的皮膚表面の形状において皮溝、皮丘が消失もしくは不明瞭で、部分的もしくは広範囲に角質の剥離が生じている皮膚を皮溝、皮丘が明瞭で整った肌にするを言う。本発明の組成物は1日1回～数回、3日に1回以上、より好ましくは2日に1回以上、最も好ましくは毎日、総塗布回数が10回以上、好ましくは15回以上、より好ましくは20回以上、最も好ましくは30回以上塗布する。塗布終了後は拭き取るか、水などで洗い流すか、あるいはその両方を行ってもよい。

【0076】本発明の二酸化炭素経皮・経粘膜吸収用組成物を顔、脚、腕、腹部、脇腹、背中、首、顎などの部分肥満を改善する目的で使用する場合は、所望の部位を覆うように0.2mm以上、好ましくは0.5mm以上、より好ましくは1.0mm以上、さらに好ましくは1.5mm以上、最も好ましくは2.0mm以上の厚さに、5分以上、好ましくは10分以上、より好ましくは15分以上、さらに好ましくは20分以上、最も好ましくは30分以上、1日1回～数回、3日に1回以上、より好ましくは2日に1回以上、最も好ましくは毎日、総塗布回数が20回以上、好ましくは25回以上、最も好ましくは30回以上塗布する。このとき該組成物の上を食品用合成樹脂ラップフィルムやビニールなどの気体不

透過性物質で覆えば一層効果が高まる。塗布終了後は拭き取るか、水などで洗い流すか、あるいはその両方を行ってもよい。

【0077】本発明の組成物は肌のくすみを取る作用があり、1回の塗布で美白効果が得られるが、該組成物を唇や乳頭などに塗布すれば色素沈着等でくすんだ色のこれらの部位を健康的な色にできる。この場合、本発明の組成物を所望の部位を完全に覆うように0.2mm以上、好ましくは0.5mm以上、より好ましくは1.0mm以上、さらに好ましくは1.5mm以上、最も好ましくは2.0mm以上の厚さに、5分以上、好ましくは10分以上、より好ましくは15分以上、さらに好ましくは20分以上、最も好ましくは30分以上、1日1回～数回、3日に1回以上、より好ましくは2日に1回以上、最も好ましくは毎日、効果が現れるまで塗布する。このとき該組成物の上を食品用合成樹脂ラップフィルムやビニールなどの気体不透過性物質で覆えば一層効果が高まる。塗布終了後は拭き取るか、水などで洗い流すか、あるいはその両方を行ってもよい。

【0078】試験例42の結果に示されているように、ハーブエキスを加えた本発明の二酸化炭素経皮・経粘膜吸収用組成物は、それを加えない組成物と比較して美白効果が強いことから、ハーブエキスの吸収促進効果があると考えられる。このことから生理活性物質を本発明組成物に加えることにより、経皮吸収可能な成分は一層吸収効率が向上し、効果が得られやすくなるとともに、従来経皮吸収が困難とされていた生理活性物質の経皮吸収が可能になると期待できる。この場合の経皮吸収には経粘膜吸収も含む。生理活性物質の吸収効率の向上により投与量低減が期待されるために副作用の低減も期待される。また、本発明の組成物は従来の経皮吸収製剤のように角質を破壊することなく生理活性物質の吸収を促進するのみならず、破壊もしくは損傷された皮膚粘膜の治癒促進作用を持つため、生理活性物質を配合した本発明の組成物を含む経皮吸収製剤は、従来の製品に見られるかぶれなどの副作用が軽減もしくは回避されると期待される。本発明の組成物を含む経皮吸収製剤には生理活性物質としてフルオシノロンアセトニド、フルオシノニド、吉草酸ベタメタゾン、ジプロピオン酸ベタメタゾン、酪酸プロピオン酸ベタメタゾン、酢酸ヒドロコルチゾン、プレドニゾロン、メチルプレドニゾロン、酢酸メチルプレドニゾロン、酢酸メチルプレドニゾロン、デキサメタゾン、吉草酸デキサメタゾン、プロピオン酸デキサメタゾン、フルドロキシコルチド、ビバル酸フルメタゾン、プロピオン酸ベクロメタゾン、酪酸ヒドロコルチゾン、プロピオン酸クロベタゾール、トリアムシノロンアセトニド、吉草酸ジフルコルトロン、ハルシノニド、吉草酸酢酸プレドニゾロン、アムシノニド、酪酸プロピオン酸ヒドロコルチゾン、酪酸クロベタゾン、酢酸ジフロラゾン、ジフルプレドナート、プロピオン酸アルクロメタ

ゾン、ブデソニド、プロピオン酸デプロドン、フランカルボン酸モメタゾンなどのステロイドを0.01~5重量%、硫酸カナマイシン、硫酸フラジオマイシン、硫酸ゲンタマイシン、エリスロマイシン、塩酸テトラサイクリン、塩酸オキシテトラサイクリン、クロラムフェニコール、バシトラシン、オフロキサシン、ナジフロキサシンなどの抗生物質を0.1~10重量%、ナイスタチン、トリコマイシン、トルナフタート、硝酸イソコナゾール、トルシクラート、チオコナゾール、硝酸スルコナゾール、硝酸オキシコナゾール、塩酸クロコナゾール、10 ビフォナゾール、ケトコナゾール、塩酸プテナフィン、塩酸ネチコナゾール、塩酸テルピナフィン、ラノコナゾール、塩酸アモロルフィン、硝酸エコナゾール、クロトリマゾール、ピマリシン、硝酸ミコナゾール、トルナフタート、シクロピロクスオラミンなどの抗真菌薬を0.01~5重量%、塩酸オキシプロカイン、アミノ安息香酸エチル、塩酸コカイン、塩酸リドカイン、塩酸ジブカインなどの局所麻酔薬を0.1~10重量%、トコレチナートやブクラデシンなどの細胞賦活薬を0.1~20 0重量%、ニトログリセリンや硝酸イソソルビドなどの冠血管拡張薬、ニフェジピンなどのカルシウム拮抗薬を0.1~10重量%、エピネフィリン、塩酸エフェドリン、塩酸メトキシフェナミン、硫酸イソプレナリン、塩酸イソプレナリン、硫酸オルシプレナリン、塩酸クロルプレナリン、塩酸トリメトキノール、硫酸サルブタモール、硫酸テルブタリン、塩酸プロカテロール、塩酸ビルブテロール、臭化水素酸フェノテロール、フマル酸フォルモテロール、塩酸クレブテロール、塩酸マブテロール、ジプロフィリンなどの β -刺激薬を0.1~10重量%、シャゼンソウエキス、オウヒエキス、キョウニンエキス、マオウエキスなどの鎮咳去痰薬を1~15重量%配合できるが、ここに例示した以外の生理活性物質でも経皮吸収が可能、もしくは経皮吸収が期待される生理活性物質であれば本発明の組成物に配合することにより効率的な経皮吸収が期待される。

【0079】

【実施例】実施例を示して本発明を更に詳しく説明するが、本発明はこれらの実施例に限定されるものではない。尚、表中の数字は特にことわない限り重量部を表す。

実施例1~84

塩基性組成物と酸との組み合わせよりなる本発明の二酸化炭素経皮・経粘膜吸収用組成物を表1~表7に示す。

【製造方法】増粘剤と精製水、炭酸塩を表1~表7のように組み合わせ、塩基性組成物をあらかじめ調製する。酸は、固形の場合はそのまま、又は粉碎して、又は適当

な溶媒に溶解又は分散させて、液体の場合はそのまま、又は適当な溶媒で希釈して用いる。塩基性組成物と酸を混合し、二酸化炭素経皮・経粘膜吸収用組成物を得る。＜塩基性組成物の製造＞ビーカー等の容器中で精製水に増粘剤を溶解又は膨潤させ、炭酸塩を溶解又は分散させる。このとき必要であれば精製水を加熱して増粘剤の溶解、膨潤を促進してもよいし、増粘剤を適当な溶媒に溶解又は分散させておいて用いてもよい。必要に応じてこれに適当な添加剤や薬効物質等を加えてもよい。

10 【二酸化炭素経皮・経粘膜吸収用組成物の評価】

＜発泡性＞塩基性組成物50gと酸1gを直径5cm、高さ10cmのカップに入れ、その体積を測定する。これを10秒間に20回攪拌混合し二酸化炭素経皮・経粘膜吸収用組成物を得る。攪拌混合1分後の該組成物の体積を測定し、攪拌混合前の体積からの増加率をパーセントで求め、評価基準1に従い発泡性を評価する。

【0080】

＜評価基準1＞

増加率	発泡性
70%以上	+++
50%~70%	++
30%~50%	+
30%以下	0

体積の測定は、各々の測定時点での二酸化炭素経皮・経粘膜吸収用組成物の高さをカップに記し、該組成物を除去した後でそれらの高さまで水を入れ、それらの水の体積をメスシリンダーで測定する。

＜気泡の持続性＞塩基性組成物50gと酸1gを直径5cm、高さ10cmのカップに入れ、10秒間に20回攪拌混合し二酸化炭素経皮・経粘膜吸収用組成物を得る。攪拌混合1分後の該組成物の体積を測定し、その2時間後の体積を測定して体積の減少率をパーセントで求め、評価基準2に従い、気泡の持続性を評価する。

【0081】＜評価基準2＞

減少率	気泡の持続性
20%以下	+++
20%~40%	++
40%~60%	+
60%以上	0

40 体積の測定は、各々の測定時点での二酸化炭素経皮・経粘膜吸収用組成物の高さをカップに記し、該組成物を除去した後でそれらの高さまで水を入れ、それらの水の体積をメスシリンダーで測定する。

【0082】

【表1】

実施例	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
塩基性組成物	2.4	1.2	2.4	1.2	2.4	2.4	2.4	2.4	2.4	2.4	2.4	2.4
炭酸水素ナトリウム												
炭酸ナトリウム												
《増粘剤》												
アルギン酸ナトリウム	4.0	4.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0
エチルセルロース					1.0							
カルボキシビニルポリマー						1.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0
カルボキシメチルセルロースナトリウム												
カルボキシメチルセルロースナトリウム												
キサンタンガム												
クロスカルメロースナトリウム												
結晶セルロース												
ヒドロキシプロピルセルロース												
精製水	93.6	94.8	94.6	95.8	93.6	93.6	92.6	92.6	92.6	92.6	93.6	93.6
酸	2.0	1.0	2.0	1.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0
クエン酸												
コハク酸												
酒石酸												
乳酸												
発泡性	+++	++	+++	++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
気泡の持続性	+++	+++	++	++	++	+++	++	++	+++	++	++	++

【0083】

【表2】

実施例	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24
塩基性組成物	2.4	2.4	2.4	2.4	2.4	2.4	2.4	2.4	2.4	2.4	2.4	2.4
炭酸ナトリウム				2.4								
炭酸ナトリウム												
《増粘剤》												
アルギン酸ナトリウム	3.0	3.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0
エチルセルロース												
カルボキシビニルポリマー					1.0							
カルボキシメチルセルロースナトリウム						2.0	3.0	3.0	2.0	3.0	2.0	2.0
カルボキシメチルセルロースナトリウム						2.0	2.0	3.0	2.0	2.0	3.0	1.0
キサンタンガム									1.0	1.0	1.0	2.0
クロスカルメロースナトリウム	1.0	1.0	1.0									
ヒドロキシプロピルセルロース												
ベントナイト												
ポリビニルアルコール												
精製水	93.6	93.6	94.6	95.6	94.6	91.6	90.6	89.6	90.6	89.6	89.6	90.6
酸	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0
クエン酸												
発泡性	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++
発泡性	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++
発泡の持続性	++	++	++	+	++	++	++	++	++	++	++	++

【0084】

【表3】

【0085】

【表4】

実施例	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36
塩	2.4	2.4	2.4	2.4	2.4	2.4	2.4	2.4	2.4	2.4	2.4	2.4
基	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0
性	アルギン酸ナトリウム	エチルセルロース	カルボキシビニルポリマー	カルボキシメチルセルロース	チナトリウム	カルボキシメチルセルロース	ナトリウム	キサンタンガム	クロスカルメロース	ナトリウム	精製水	クエン酸
組	2.0	2.0	3.0	3.0	4.0	4.0	2.0	2.0	4.0	4.0	2.0	2.0
成	1.0	2.0	1.0	2.0	1.0	2.0	2.0	4.0	2.0	4.0	1.0	1.0
物	92.6	91.6	91.6	90.6	90.6	89.6	91.6	89.6	89.6	87.6	90.6	88.6
酸	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0
発泡性	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
気泡の持続性	++	+++	++	+++	++	+++	++	++	+++	+++	+++	+++

10

20

30

40

実施例	41	42	43	44	45	46	47	48
塩	2.4	2.4	2.4	2.4	2.4	2.4	2.4	2.4
基	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0
性	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0
組	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0
成	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0
物	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0
精製水	91.6	90.6	90.6	93.6	92.6	91.6	89.6	91.6
酸	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0
発泡性	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
気泡の持続性	++	++	++	++	++	++	++	++

【0086】

【表5】

実施例	49	50	51	52	53	54	55	56	57	58	59	60
塩	2.4	2.4	2.4	2.4	2.4	2.4	2.4	2.4	2.4	2.4	2.4	2.4
基	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0
性	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	3.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0
組	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0
成	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0
物	91.6	91.6	91.6	89.6	89.6	93.6	92.6	91.6	89.6	89.6	89.6	89.6
種	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0
発泡性	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
気泡の持続性	+++	+++	+++	+++	+++	+	+	++	++	++	++	++

【0087】

【表6】

実施例	61	62	63	64	65	66	67	68	69	70	71	72
塩基	2.4	2.4	2.4	2.4	2.4	2.4	2.4	2.4	2.4	2.4	2.4	2.4
性	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0
組	2.0	4.0	4.0	4.0	4.0	2.0	4.0	4.0	4.0	2.0	4.0	4.0
成			2.0	2.0				2.0	2.0	2.0	4.0	2.0
物												
精製水	93.6	91.6	89.6	89.6	89.6	93.6	91.6	89.6	89.6	93.6	91.6	89.6
酸	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0
クエン酸	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
発泡性	+	+	+	+	+	+	+	+++	+++	+	+	+
気泡の持続性												

【0088】

【表7】

実施例	73	74	75	76	77	78	79	80	81	82	83	84
塩基性組成物	2.4	2.4	2.4	2.4	2.4	2.4	2.4	2.4	2.4	2.4	2.4	2.4
炭酸水素ナトリウム												
炭酸ナトリウム												
【増粘剤】												
アルギン酸ナトリウム	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	1.0	1.0	1.0	1.0
エチルセルロース												
カルボキシビニルポリマー												
カルボキシメチルセルロースナトリウム	2.0	2.0				2.0	2.0	2.0	4.0		3.0	2.0
カルボキシメチルセルロースナトリウム						2.0	3.0	3.0	2.0	4.0	2.0	2.5
クロスカルメロースナトリウム										4.0		
結晶セルロース			4.0		2.0							
ベントナイト	2.0	2.0	1.0	2.0	2.0					1.0		
ポリビニルアルコール												
精製水	91.6	91.6	90.6	89.6	91.6	91.6	90.6	90.6	90.6	91.6	91.6	92.1
クエン酸												
コハク酸	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0			1.0	1.0	1.0
酒石酸										1.0	1.0	
乳酸												
リン酸								2.0	2.0			1.0
水素ナトリウム												
発泡性	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	++	+++	+++	+++
気泡の持続性	++	++	++	++	++	++	++	++	+++	++	+++	+++

【0089】実施例85～108

酸性組成物と炭酸塩の組み合わせよりなる二酸化炭素経皮・経粘膜吸収用組成物を表8～表9に示す。

【製造方法】増粘剤と精製水、酸（有機酸及び／又は無機酸）を表8、表9のように組み合わせ、酸性組成物をあらかじめ調製する。炭酸塩はそのまま、又は結晶の場合は粉碎して、又は適当な溶媒に溶解又は分散させて用

いることもできる。酸性組成物と炭酸塩を混合し、二酸化炭素経皮・経粘膜吸収用組成物を得る。

＜酸性組成物の製造＞ビーカー等の容器中で精製水に増粘剤を溶解又は膨潤させ、酸を溶解又は分散させる。このとき必要であれば精製水を加熱して増粘剤の溶解、膨潤を促進してもよいし、増粘剤を適当な溶媒に溶解又は分散させておいて用いてもよい。必要に応じてこれに適

当な添加剤や薬効物質等を加えてもよい。

〔二酸化炭素経皮・経粘膜吸収用組成物の評価〕

＜発泡性＞酸性組成物 50 g と炭酸塩 1.2 g を直径 5 cm、高さ 10 cm のカップに入れ、その体積を測定する。これを 10 秒間に 20 回攪拌混合し二酸化炭素経皮・経粘膜吸収用組成物を得る。攪拌混合 1 分後の該組成物の体積を測定し、攪拌混合前の体積からの増加率をパーセントで求め、評価基準 1 に従い、発泡性を評価する。体積の測定は、実施例 1～84 の〔二酸化炭素経皮・経粘膜吸収用組成物の評価〕の＜発泡性＞に記載の方法に従い測定する。

＜気泡の持続性＞酸性組成物 50 g と炭酸塩 1.2 g を直径 5 cm、高さ 10 cm のカップに入れ、10 秒間に 20 回攪拌混合し二酸化炭素経皮・経粘膜吸収用組成物を得る。攪拌混合 1 分後の該組成物の体積を測定し、その 2 時間後の体積を測定して体積の減少率をパーセントで求め、評価基準 2 に従い、気泡の持続性を評価する。体積の測定は、実施例 1～84 の〔二酸化炭素経皮・経粘膜吸収用組成物の評価〕の＜気泡の持続性＞に記載の方法に従い測定する。

【0090】

【表 8】

【0091】

43

(23)

特開2000-319187

44

実施例	85	86	87	88	89	90	91	92	93	94	95	96
クエン酸	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0
酸性組成物	4.0	4.0	4.0	3.0	3.0	3.0	3.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0
	(増粘剤)			1.0	2.0	3.0		2.0	2.0	1.0	2.0	
	アルギン酸ナトリウム									2.0		
	エチルセルロース									2.0		
	カルボキシビニルポリマー									2.0		
成物	カルボキシメチルセルロースナトリウム	2.0	2.0							2.0		
	カルボキシメチルセルロースナトリウム			2.0						2.0		
	キサンタンガム					1.0	1.0				2.0	
精製水	クロスカメルローズナトリウム						4.0					
	結晶セルロース											
炭酸水素ナトリウム	94.0	92.0	90.0	94.0	93.0	91.0	90.0	94.0	94.0	93.0	90.0	94.0
炭酸塩	2.4	2.4	2.4	2.4	2.4	2.4	2.4	2.4	2.4	2.4	2.4	2.4
発泡性	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
気泡の持続性	++	+++	+++	+++	++	+++	+++	++	+++	+++	+++	+++

【表9】

実施例	97	98	99	100	101	102	103	104	105	106	107	108
《酸》 クエン酸 コハク酸 酒石酸 乳酸 リン酸二水素カリウム	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	1.0 1.0	1.0 1.0	1.0 1.0
《増粘剤》 アルギン酸ナトリウム エチルセルロース カルボキシビニルポリマー カルボキシメチルセルロースチナトリウム カルボキシメチルセルロースナトリウム キサンタンガム クロスカルメロースナトリウム 結晶セルロース ヒドロキシプロピルセルロース ヒドロキシプロピルメチルセルロース ベントナイト ポリビニルアルコール	1.0 2.0 2.0 2.0	1.0 3.0 2.0	1.0	2.0 2.0	2.0 1.0	2.0 2.5 2.0	2.0 4.0 2.0	1.0 1.0 3.0	1.0 2.0 2.0 2.0	1.0 1.0 3.0 1.0	3.0 1.0 2.0 1.0	1.0 1.0 2.0 1.0
精製水	91.0	91.0	93.0	94.0	95.0	91.5	90.0	93.0	91.0	92.0	91.0	94.0
炭酸水素ナトリウム 炭酸ナトリウム	2.4	2.4	2.4	2.4	2.4	2.4	2.4	2.4	2.4	2.4	2.4	2.4
発泡性	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	++	+++	++	+++
気泡の持続性	+++	+++	++	+++	+++	+++	+++	++	+++	+++	+++	++

【0092】実施例109～144

塩基性組成物と酸の顆粒剤との組み合わせよりなる二酸化炭素経皮・経粘膜吸収用組成物を表10～表12に示す。

〔製造方法〕増粘剤と精製水、炭酸塩と酸（有機酸及び／又は無機酸）、マトリックス基剤を表10～表12のように組み合わせ、塩基性組成物と酸の顆粒剤をあらか

じめ調製する。この顆粒剤は徐放性であってもよい。塩基性組成物と酸の顆粒剤を混合し、二酸化炭素経皮・経粘膜吸収用組成物を得る。本発明でいうマトリックス基剤とは、溶媒による溶解や膨潤、加熱による溶融などにより流動化し、他の化合物を包含した後、溶媒除去又は冷却等により固化し、粉碎等により顆粒を形成する化合物、もしくは他の化合物と混合、圧縮して固化し、粉碎

等により顆粒を形成する化合物で水により溶解もしくは崩壊するものすべてをいう。マトリックス基剤としては、エチルセルロース、エリスリトール、カルボキシメチルスターチ及びその塩、カルボキシメチルセルロース及びその塩、含水二酸化ケイ素、キシリトール、クロスカルメロースナトリウム、軽質無水ケイ酸、結晶セルロース、合成ケイ酸アルミニウム、合成ヒドロタルサイト、ステアリルアルコール、セタノール、ソルビトール、デキストリン、澱粉、乳糖、白糖、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、プルラン、ポリエチレングリコール、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、マンノース、メチルセルロースなどがあげられ、これらの1種又は2種以上が用いられる。

＜塩基性組成物の製造＞実施例1～84に記載の塩基性組成物の製造方法に従い製造する。

＜酸の顆粒剤の製造＞マトリックス基剤に低融点化合物を使用する場合は、ビーカー等の容器中で加熱により溶融させた低融点マトリックス基剤に酸を加えて十分攪拌、混合する。必要に応じてこれに適当な添加剤や薬効物質等を加えてもよい。これを室温で徐々に冷やしながら更に攪拌し、固まるまで放置する。ある程度固まってきたら冷蔵庫等で急速に冷却してもよい。マトリックス基剤に低融点化合物を用いない場合は、ビーカー等の容器中でマトリックス基剤を水又はエタノールのような適当な溶媒に溶解又は分散させ、これに酸を溶解又は分散させて十分混合した後にオープン等で加熱して溶媒を除去し、乾燥させる。完全に固まったら粉碎し顆粒とす

10

20

30

る。このとき顆粒の大きさを揃えるために篩過してもよい。

【0093】なお、本発明において上記の酸の顆粒剤の製造方法は本実施例に限定されることはなく、乾式破碎造粒法や湿式破碎造粒法、流動層造粒法、高速攪拌造粒法、押し出し造粒法などの常法に従い製造できる。

〔二酸化炭素経皮・経粘膜吸収用組成物の評価〕

＜発泡性＞塩基性組成物50gと酸1g相当量の酸の顆粒剤を直径5cm、高さ10cmのカップに入れ、その体積を測定する。これを10秒間に20回攪拌混合し二酸化炭素経皮・経粘膜吸収用組成物を得る。攪拌混合1分後の該組成物の体積を測定し、攪拌混合前の体積からの増加率をパーセントで求め、評価基準1に従い、発泡性を評価する。

【0094】体積の測定は、実施例1～84の〔二酸化炭素経皮・経粘膜吸収用組成物の評価〕の＜発泡性＞に記載の方法に従い測定する。

＜気泡の持続性＞塩基性組成物50gと酸1g相当量の酸の顆粒剤を直径5cm、高さ10cmのカップに入れ、10秒間に20回攪拌混合し二酸化炭素経皮・経粘膜吸収用組成物を得る。攪拌混合1分後の該組成物の体積を測定し、その2時間後の体積を測定して体積の減少率をパーセントで求め、評価基準2に従い、気泡の持続性を評価する。

【0095】体積の測定は、実施例1～84の〔二酸化炭素経皮・経粘膜吸収用組成物の評価〕の＜気泡の持続性＞に記載の方法に従い測定する。

【0096】

【表10】

実施例	109	110	111	112	113	114	115	116	117	118	119	120
炭酸水素ナトリウム	2.4	2.4	2.4	2.4	2.4	2.4	2.4	2.4	2.4	2.4	2.4	2.4
塩基性組成物	4.0 2.0	4.0 1.0	4.0 3.0	3.0 4.0	3.0 2.0	3.0 2.0	2.0 4.0 2.0	2.0 4.0 2.0	2.0 4.0 2.0	2.0 3.0 2.0	2.0 3.0 2.0	2.0 3.0 2.0
精製水	89.6	92.6	89.6	89.6	90.6	92.6	86.6	89.6	89.6	90.6	90.6	90.6
クエン酸	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0
酸の類	2.0	2.0	1.0	3.5	4.0	1.0	2.0	4.0				
顆粒剤	4.0	4.0	4.0	2.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.02 0.2	0.05 0.5	0.5
発泡性	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	++	+++	+++	+++	+++
気泡の持続性	+++	+++	+++	+++	++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++

【0097】

【表11】

実施例	121	122	123	124	125	126	127	128	129	130	131	132
塩	2.4	2.4	2.4	2.4	2.4	2.4	2.4	2.4	2.4	2.4	2.4	2.4
基	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0
性	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0
組成	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0
物	90.6	90.6	90.6	90.6	90.6	90.6	90.6	90.6	90.6	90.6	90.6	90.6
精製水	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0
クエン酸												
酸												
の												
顆												
粒												
剤												
発泡性	++	++	++	++	+++	+++	++	+	++	++	+++	++
気泡の持続性	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++

【0098】

【表12】

実施例	133	134	135	136	137	138	139	140	141	142	143	144
炭酸水素ナトリウム	2.4	2.4	2.4	2.4	2.4	2.4	2.4	2.4	2.4	2.4	2.4	2.4
(増粘剤)												
アルギン酸ナトリウム	2.0	2.0	2.0	2.0	1.0	1.0	1.0	3.0		2.0		
カルボキシビニルポリマー									1.0		1.0	
カルボキシメチルスターチナトリウム	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	2.0	1.0		2.0	2.0
カルボキシメチルセルロースナトリウム		2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0		3.0	2.0	4.0
キサンタンガム	2.0								2.0			
クロスカルメルローズナトリウム							2.0					
結晶セルローズ						2.0						
ヒドロキシプロピルセルローズ												
ヒドロキシプロピルメチルセルローズ										2.0		1.0
ベントナイト					2.0							
ポリビニルアルコール												
精製水	90.6	90.6	90.6	90.6	89.6	89.6	89.6	90.6	93.6	90.6	91.6	90.6
(酸)												
クエン酸	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	1.0
コハク酸												1.0
酒石酸												
乳酸												
リン酸二水素カリウム												
(マトリックス基剤)												
エチルセルローズ				0.5	1.0	1.0	1.0		1.0	1.0		0.5
エリスリトール												
カルボキシメチルスターチナトリウム												
カルボキシメチルセルローズナトリウム												
キシリトール	5.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	0.5	2.0	2.0	1.0
クロスカルメルローズナトリウム												
ステアリン酸モノグリセリド												
セタノール												
ヒドロキシプロピルセルローズ		1.6	0.5	0.25	0.25			0.5		0.25	1.0	
ヒドロキシプロピルメチルセルローズ												
マンノース	6.0											
発泡性	++	+++	++++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	++	+++
粘度の持続性	+++	++	++	++	+++	+++	+++	+++	++	+++	+++	+++

【0099】 实施例145~179

酸性組成物と炭酸塩の顆粒剤との組み合わせよりなる二酸化炭素経皮・経粘膜吸収用組成物を表13～表15に示す。

〔製造方法〕増粘剤と精製水、炭酸塩と酸（有機酸及び／又は無機酸）、マトリックス基剤を表１３～表１５のように組み合わせ、酸性組成物と炭酸塩の顆粒剤をあらかじめ調製する。この顆粒剤は徐放性でもよい。酸性組成物と炭酸塩の顆粒剤を混合し、二酸化炭素経皮・経粘膜吸収用組成物を得る。

＜酸性組成物の製造＞実施例 85～108 に記載の酸性組成物の製造方法に従い製造する。

＜炭酸塩の顆粒剤の製造＞マトリックス基剤に低融点化合物を使用する場合は、ビーカー等の容器中で加熱により溶融させた低融点マトリックス基剤に炭酸塩を加えて十分攪拌、混合する。必要に応じてこれに適当な添加剤や薬効物質を加えてもよい。これを室温で徐々に冷やしながら更に攪拌し、固まるまで放置する。ある程度固まってきたら冷蔵庫等で急速に冷却してもよい。マトリックス基剤に低融点化合物を用いない場合は、ビーカー等

の容器中でマトリックス基剤を水又はエタノールのような適当な溶媒に溶解又は分散させ、これに炭酸塩を溶解又は分散させて十分混合した後にオープン等で加熱して溶媒を除去し、乾燥させる。完全に固まったら粉碎し、顆粒とする。このとき顆粒の大きさを揃えるために篩過してもよい。

【0100】なお、本発明において上記の炭酸塩の顆粒剤の製造方法は本実施例に限定されることはなく、乾式破碎造粒法や湿式破碎造粒法、流動層造粒法、高速攪拌造粒法、押し出し造粒法などの常法に従い製造できる。

〔二酸化炭素経皮・経粘膜吸収用組成物の評価〕

＜発泡性＞酸性組成物 50 g と炭酸塩 1.2 g 相当量の炭酸塩の顆粒剤を直径 5 cm、高さ 10 cm のカップに入れ、その体積を測定する。これを 10 秒間に 20 回攪拌混合し二酸化炭素経皮・経粘膜吸収用組成物を得る。攪拌混合 1 分後の該組成物の体積を測定し、攪拌混合前の体積からの増加率をパーセントで求め、評価基準 1 に

従い、発泡性を評価する。

【0101】体積の測定は、実施例 1～84 の〔二酸化炭素経皮・経粘膜吸収用組成物の評価〕の＜発泡性＞に記載の方法に従い測定する。

＜気泡の持続性＞酸性組成物 50 g と炭酸塩 1.2 g 相当量の炭酸塩の顆粒剤を直径 5 cm、高さ 10 cm のカップに入れ、10 秒間に 20 回攪拌混合し二酸化炭素経皮・経粘膜吸収用組成物を得る。攪拌混合 1 分後の該組成物の体積を測定し、その 2 時間後の体積を測定して体積の減少率をパーセントで求め、評価基準 2 に従い、気泡の持続性を評価する。

【0102】体積の測定は、実施例 1～84 の〔二酸化炭素経皮・経粘膜吸収用組成物の評価〕の＜気泡の持続性＞に記載の方法に従い測定する。

【0103】

【表 13】

57

58

実施例	145	146	147	148	149	150	151	152	153	154	155	156
クエン酸	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0
《増粘剤》												
アルギン酸ナトリウム	4.0	4.0	4.0	3.0	3.0	3.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0
エチルセルローズ	2.0	1.0				2.0						
カルボキシビニルポリマー			3.0	4.0			3.0			3.0	3.0	3.0
カルボキシメチルスターチナトリウム	2.0			1.0	2.0		4.0		2.0	2.0	2.0	2.0
カルボキシメチルセルローズナトリウム							2.0		4.0			
キサンタンガム												
クロスカルメルローズナトリウム												
結晶セルローズ								4.0				
ヒドロキシプロピルメチルセルローズ					2.0			2.0				
ペントナイト												
ポリビニルアルコール												
精製水	90.0	93.0	90.0	90.0	91.0	93.0	87.0	90.0	90.0	91.0	91.0	91.0
炭酸水素ナトリウム	2.4	2.4	2.4	2.4	2.4	2.4	2.4	2.4	2.4	2.4	2.4	2.4
炭酸塩の顆粒剤												
《マトリックス基剤》												
エチルセルローズ	2.0	2.0	1.0	3.5	4.0							
エリスリトール												
カルボキシメチルスターチナトリウム												
カルボキシメチルセルローズナトリウム	4.0	4.0	4.0	2.5		1.0	2.0	4.0	0.5	0.02	0.05	0.5
クロスカルメルローズナトリウム												
ステアリン酸モノグリセリド												
セタノール		0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
ソルビトール												
ヒドロキシプロピルセルローズ												
ヒドロキシプロピルメチルセルローズ												
発泡性	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	++	+++	+++	+++	+++
気泡の持続性	+++	+++	+++	+++	++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++

【0104】

【表14】

実施例	157	158	159	160	161	162	163	164	165	166	167	168
性	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0
組成物	2.0 3.0 2.0	2.0 3.0 2.0	2.0 3.0 2.0	2.0 3.0 2.0	2.0 3.0 2.0	2.0 3.0 2.0	2.0 3.0 2.0	2.0 3.0 2.0	2.0 3.0 2.0	2.0 3.0 2.0	2.0 3.0 2.0	2.0 3.0 2.0
精製水	91.0	91.0	91.0	91.0	91.0	91.0	91.0	91.0	91.0	91.0	91.0	91.0
炭酸水素ナトリウム	2.4	2.4	2.4	2.4	2.4	2.4	2.4	2.4	2.4	2.4	2.4	2.4
炭酸水素ナトリウム	0.5	0.2	0.1	5.0	6.0	10.0	6.0	2.0	2.0	1.0	2.5	5.0
《マトリックス基剤》 エチルセルロース キシリトール クロスカルメロースナトリウム セタノール ソルビトール ヒドロキシプロピルセルロース ヒドロキシプロピルメチルセルロース	0.05										0.5	6.0
発泡性	++	++	++	++	+++	+++	++	+	++	++	+++	++
気泡の持続性	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++

【0105】

【表15】

【0106】 实施例180~226

＜塩基性組成物の製造＞実施例 1～84 に記載の塩基性 50

【0107】体積の測定は、実施例1～84の〔二酸化炭素経皮・経粘膜吸収用組成物の評価〕の＜発泡性＞に記載の方法に従い測定する。

＜気泡の持続性＞酸性組成物 25 g と塩基性組成物 25 g とを直径 5 cm、高さ 10 cm のカップに入れ、10 秒間に 20 回攪拌混合し二酸化炭素経皮・経粘膜吸収用組成物を得る。攪拌混合 1 分後の該組成物の体積を測定し、その 2 時間後の体積を測定して体積の減少率をパーセントで求め、評価基準 2 に従い、気泡の持続性を評価*

*する。

【0108】体積の測定は、実施例 1～84 の〔二酸化炭素経皮・経粘膜吸収用組成物の評価〕の＜気泡の持続性＞に記載の方法に従い測定する。

【0109】

【表 16】

実施例	180	181	182	183	184	185	186	187	188	189	190	191
酸性組成物	クエン酸	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0
塩基性組成物	（増粘剤） アルギン酸ナトリウム カルボキシメチルセルロースナトリウム カルボキシメチルセルロースナトリウム キサンタンガム クロスカルメロースナトリウム 結晶セルロース ヒドロキシプロピルメチルセルロース ベントナイト ポリビニルアルコール	4.0	4.0	4.0	3.0	3.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0
		1.0	1.0	2.0	2.0	2.0	3.0	4.0	2.0	2.0	3.0	3.0
				1.0			2.0		4.0		2.0	2.0
					2.0			4.0				
精製水	94.0	93.0	92.0	92.0	91.0	93.0	87.0	90.0	90.0	92.0	91.0	91.0
炭酸水素ナトリウム	2.4	2.4	2.4	2.4	2.4	2.4	2.4	2.4	2.4	2.4	2.4	2.4
（増粘剤） アルギン酸ナトリウム カルボキシメチルセルロースナトリウム カルボキシメチルセルロースナトリウム カルボキシメチルセルロースナトリウム キサンタンガム クロスカルメロースナトリウム 結晶セルロース ヒドロキシプロピルメチルセルロース ベントナイト ポリビニルアルコール	4.0	4.0	4.0	3.0	3.0	3.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0
		1.0	1.0	2.0	2.0	2.0	3.0	4.0	2.0	2.0	3.0	3.0
				1.0			2.0		4.0		2.0	2.0
					2.0			4.0				
精製水	93.6	92.6	91.6	91.6	90.6	92.6	86.6	89.0	89.6	91.6	91.0	91.0
発泡性	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
気泡の持続性	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	++	+++	++	+++	+++

【0110】

【表 17】

実施例	192	193	194	195	196	197	198	199	200	201	202	203
酸性	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0
組成物	2.0	2.0	3.0	2.0	2.0	2.0	2.0	1.0	1.0	1.0	3.0	2.0
アルゴン酸ナトリウム												2.0
エチルセルローズ				2.0	2.0		2.0	2.0				3.0
カルボキシビニルポリマー	4.0	3.0	2.0	2.0	2.0	3.0	3.0	2.0	2.0	3.0		3.0
カルボキシメチルスターチナトリウム		2.0	2.0			2.0	2.0	2.0	2.0			2.0
カルボキシメチルセルローズナトリウム					2.0							
キサンタンガム												
ヒドロキシプロピルセルローズ	2.0					2.0				2.0	2.0	
ヒドロキシプロピルメチルセルローズ												
ポリビニルアルコール												
精製水	90.0	91.0	91.0	92.0	92.0	91.0	91.0	93.0	93.0	92.0	93.0	91.0
炭酸水素ナトリウム	2.4	2.4	2.4	2.4	2.4	2.4	2.4	2.4	2.4	2.4	2.4	2.4
塩基	2.0	2.0	2.0	2.0			2.0	1.0	1.0	1.0	3.0	2.0
アルゴン酸ナトリウム												2.0
エチルセルローズ												3.0
カルボキシビニルポリマー	4.0	3.0	3.0		3.0	3.0	3.0	2.0	2.0	3.0		3.0
カルボキシメチルスターチナトリウム		2.0			2.0	2.0	2.0		2.0			2.0
カルボキシメチルセルローズナトリウム			2.0	1.0	2.0	2.0	2.0					
キサンタンガム				3.0		2.0				2.0	2.0	
結晶セルローズ												
ヒドロキシプロピルセルローズ	2.0										2.0	
ヒドロキシプロピルメチルセルローズ												
ポリビニルアルコール												
精製水	89.6	90.6	90.6	91.6	90.6	90.6	90.6	92.6	92.6	91.0	92.6	90.6
発泡性	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
気泡の持続性	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	++	+++	+++	++	+++

【0111】

【表18】

実施例	204	205	206	207	208	209	210	211	212	213	214	215
クエン酸	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0
《増粘剤》												
アルギン酸ナトリウム	2.0	2.0	3.0	1.0	1.0						3.0	2.0
エチルセルロース												
カルボキシビニルポリマー												
カルボキシメチルスターチナトリウム	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	3.0	3.0	3.0	1.0	1.0		2.0
カルボキシメチルセルロースナトリウム	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	1.0	2.0	3.0		2.0
キサントゲン												1.0
クロスカルメロースナトリウム	2.0	2.0				2.0	2.0			2.0	2.0	
結晶セルロース												
ヒドロキシプロピルセルロース												
ヒドロキシプロピルメチルセルロース												
ベントナイト												
精製水	90.0	90.0	91.0	93.0	91.0	91.0	91.0	93.0	93.0	92.0	93.0	90.0
炭酸水素ナトリウム	2.4	2.4	2.4	2.4	2.4	2.4	2.4	2.4	2.4	2.4	2.4	2.4
《増粘剤》												
アルギン酸ナトリウム	2.0	1.0	1.0	1.0	1.0						3.0	2.0
エチルセルロース												
カルボキシビニルポリマー												
カルボキシメチルスターチナトリウム	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	3.0	3.0	3.0	1.0	3.0		2.0
カルボキシメチルセルロースナトリウム	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	1.0	2.0			2.0
キサントゲン												1.0
クロスカルメロースナトリウム	2.0	2.0	2.0			2.0	2.0			2.0	2.0	
結晶セルロース												
ヒドロキシプロピルセルロース												
ヒドロキシプロピルメチルセルロース												
ベントナイト												
精製水	89.6	90.6	90.6	92.6	90.6	90.6	90.6	92.6	92.6	91.6	92.6	89.6
発泡性	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
気泡の持続性	+++	++	+++	+	+++	+++	+++	++	+++	+++	++	+++

【0112】

【表19】

— 36 —

ために篩過してもよい。

＜含水粘性組成物の製造＞ビーカー等の容器中で増粘剤を精製水に溶解又は膨潤させる。このとき必要であれば精製水を加熱して増粘剤の溶解又は膨潤を促進してもよいし、増粘剤を適当な溶媒に溶解又は分散させておいて用いてもよい。必要に応じてこれに適当な添加剤や薬効物質等を加えてもよい。

【0114】なお、本発明において上記の炭酸塩と酸の複合顆粒の製造方法は本実施例に限定されることはなく、乾式破碎造粒法や流動層造粒法、高速攪拌造粒法、

押し出し造粒法などの常法に従い製造できる。

〔二酸化炭素経皮・経粘膜吸収用組成物の評価〕
＜発泡性＞含水粘性組成物 50 g と炭酸塩 1.2 g 相当量の炭酸塩と酸の複合顆粒剤とを直径 5 cm、高さ 10 cm のカップに入れ、その体積を測定する。含水粘性組成物と炭酸塩と酸の複合顆粒剤の混合物を 10 秒間に 20 回攪拌混合し二酸化炭素経皮・経粘膜吸収用組成物を得る。攪拌混合 1 分後の該組成物の体積を測定し、攪拌

混合前の体積からの増加率をパーセントで求め攪拌混合前の体積からの増加率をパーセントで求め、評価基準 1 に従い、発泡性を評価する。

【0115】体積の測定は、実施例 1～84 の〔二酸化炭素経皮・経粘膜吸収用組成物の評価〕の＜発泡性＞に記載の方法に従い測定する。

＜気泡の持続性＞含水粘性組成物 50 g と炭酸塩 1.2 g 相当量の炭酸塩と酸の複合顆粒剤とを直径 5 cm、高さ 10 cm のカップに入れ、10 秒間に 20 回攪拌混合し二酸化炭素経皮・経粘膜吸収用組成物を得る。攪拌混合 1 分後の該組成物の体積を測定し、その 2 時間後の体積を測定して体積の減少率をパーセントで求め、評価基準 2 に従い、気泡の持続性を評価する。

【0116】体積の測定は、実施例 1～84 の〔二酸化炭素経皮・経粘膜吸収用組成物の評価〕の＜気泡の持続性＞に記載の方法に従い測定する。

【0117】

【表 20】

74

[illegible]

【表 2 1】

75

76

実施例	239	240	241	242	243	244	245	246	247	248	249
炭酸塩と酸の複合顆粒剤											
《炭酸塩》 炭酸水素ナトリウム 炭酸ナトリウム	2.4	2.4	2.4	2.4	2.4	2.4	2.4	2.4	2.4	1.2 1.2	1.2 1.2
《酸》 クエン酸 コハク酸 酒石酸 乳酸 リン酸二水素カリウム	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	1.0 1.0	1.0 1.0
《マトリックス基剤》 エリスリトール カルボキシメチルスターチナトリウム キシリトール ソルビトール マンノース	2.0	2.0	2.0	2.0	1.0 1.0	1.0 1.0	1.0 1.0	1.0 1.0	1.0 1.0	2.0	2.0
含水粘性組成物											
《増粘剤》 アルギン酸ナトリウム カルボキシビニルポリマー カルボキシメチルスターチナトリウム カルボキシメチルセルロースナトリウム キサンタンガム クロスカルメロースナトリウム ヒドロキシプロピルセルロース ヒドロキシプロピルメチルセルロース ポリビニルアルコール	2.0 2.5 2.5	2.0 2.5 2.5	2.0 2.5 2.5	2.0 2.5 2.5	1.0 3.0 2.0	1.0 3.0 2.0	1.0 3.0 2.0	1.0 3.0 2.0	1.0 3.0 2.0	3.0 1.0 1.0	3.0 2.0 2.0
精製水	93.0	93.0	93.0	93.0	94.0	94.0	94.0	94.0	94.0	95.0	93.0
発泡性	+++	+++	+++	++	+++	+++	+++	+++	++	+++	+++
気泡の持続性	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++

【0119】実施例250～272

塩基性組成物と酸含有シートの組み合わせよりなる二酸化炭素経皮・経粘膜吸収用組成物を表22～表23に示す。

〔製造方法〕炭酸塩と酸（有機酸及び／又は無機酸）、増粘剤、マトリックス基剤、精製水を表22～表23のように組み合わせ、塩基性組成物と酸含有シートをあらかじめ調製する。塩基性組成物と酸含有シートを接触させ、二酸化炭素経皮・経粘膜吸収用組成物を得る。

＜塩基性組成物の製造＞実施例1～84に記載の塩基性組成物の製造方法に従い製造する。

40 ＜酸含有シートの製造＞ビーカー等の容器中でマトリックス基剤を水又はエタノール等の溶媒で溶解又は分散させ、そこに酸を溶解又は分散させ、ガラス板上に均一な厚さで必要に応じて適当な大きさに広げ、オープン等で乾燥させて酸含有シートを得る。必要に応じてこれに適当な添加剤や薬効物質等を加えてもよい。また、不織布や織布、高分子フィルム等を支持体としてもよく、支持体の周囲に粘着剤を塗布して貼付材とすることも可能である。

〔二酸化炭素経皮・経粘膜吸収用組成物の評価〕

50 ＜発泡性＞塩基性組成物50gをガラス板上に一辺10

c mの均一な厚みの正方形にのぼし、その上に酸1 gを含有する一辺10 c mの正方形の酸含有シートを乗せる。5分後に該シートと該塩基性組成物の界面に気泡の認められたものを発泡性「○」、認められなかったものを発泡性「×」と評価する。

＜気泡の持続性＞塩基性組成物50 gをガラス板上に一辺10 c mの均一な厚みの正方形にのぼし、その上に酸1 gを含有する一辺10 c mの正方形の酸含有シートを

乗せる。5分後と2時間後の両方で該シートと該塩基性組成物の界面に気泡の認められたものを気泡の持続性「○」、5分後には気泡が認められたが、2時間後には認められなかったものを気泡の持続性「×」と評価する。

【0120】

【表22】

実施例	250	251	252	253	254	255	256	257	258	259	260	261
炭酸水素ナトリウム	2.4	2.4	2.4	2.4	2.4	2.4	2.4	2.4	2.4	2.4	2.4	2.4
(増粘剤)												
アルギン酸ナトリウム	4.0	4.0	3.0	3.0	3.0	2.0	2.0	2.0	2.0	1.0	1.0	1.0
カルボキシメチルセルロースナトリウム			1.0	2.0	2.0	3.0	3.0		3.0	2.0	2.0	2.0
カルボキシメチルセルロースナトリウム		1.0	2.0	1.0	2.0	4.0		2.0	2.0	3.0	2.0	2.0
キサンタンガム						2.0		4.0				
クロスカルメロースナトリウム												
結晶セルロース												
ヒドロキシプロピルセルロース					2.0		4.0				2.0	2.0
ヒドロキシプロピルセルロース							2.0					
ペンタナイト												
ポリビニルアルコール												
精製水	93.6	92.6	91.6	91.6	90.6	86.6	80.6	80.6	90.6	91.6	92.6	92.6
クエン酸	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0
(マトリックス基剤)												
オイドラギットS	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0
オイドラギットRS												
ヒドロキシプロピルセルロース												
トリアセチン												
ポリビニルアルコール												
発泡性	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
気泡の持続性	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○

【0121】

79

【表23】

実施例	262	263	264	265	266	267	268	269	270	271	272	
塩基性組成物	《炭酸塩》 炭酸水素ナトリウム 炭酸ナトリウム	2.4	2.4	2.4	2.4	2.4	2.4	2.4	2.4	1.2 1.2	1.2 1.2	
	《増粘剤》 アルギン酸ナトリウム エチルセルロース カルボキシビニルポリマー カルボキシメチルستا-チナトリウム カルボキシメチルセルロースナトリウム キサンタンガム クロスカルメロースナトリウム	2.0	2.0	2.0	2.0						2.0	2.0
						1.0	1.0	1.0	1.0	1.0		
		2.0	2.0	2.0	2.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	2.5	2.5
		2.0	2.0	2.0	2.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	2.5	2.5
						2.0	2.0	2.0	2.0	2.0		
精製水	91.6	91.6	91.6	91.6	91.6	91.6	91.6	91.6	90.6	90.6		
酸性含有シート	《酸》 クエン酸 コハク酸 酒石酸 乳酸 リン酸二水素カリウム	2.0	2.0	2.0		2.0	2.0			1.0 1.0	1.0 1.0	
	《マトリックス基剤》 オイドラゲットS オイドラゲットRS	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	
発泡性	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	
気泡の持続性	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	

【0122】実施例273～294

酸性組成物と炭酸塩含有シートの組み合わせよりなる二酸化炭素経皮・経粘膜吸収用組成物を表24～表25に示す。

〔製造方法〕炭酸塩と酸（有機酸及び／又は無機酸）、増粘剤、マトリックス基剤、精製水を表24～表25のように組み合わせ、酸性組成物と炭酸塩含有シートをあらかじめ調製する。酸性組成物と炭酸塩含有シートを接触させ、二酸化炭素経皮・経粘膜吸収用組成物を得る。

＜酸性組成物の製造＞実施例85～108に記載の酸性組成物の製造方法に従い製造する。

＜炭酸塩含有シートの製造＞ビーカー等の容器中でマトリックス基剤を水又はエタノール等の溶媒で溶解又は分散させ、そこに炭酸塩を溶解又は分散させ、ガラス板上に均一な厚さで必要に応じて適当な大きさに広げ、オープン等で乾燥させて炭酸塩含有シートを得る。必要に応じてこれに適当な添加剤や薬効物質等を加えてもよい。また、不織布や織布、高分子フィルム等を支持体として

もよく、支持体の周囲に粘着剤を塗布して貼付材とすることも可能である。

〔二酸化炭素経皮・経粘膜吸収用組成物の評価〕

＜発泡性＞酸性組成物 50 g をガラス板上に一边 10 cm の均一な厚みの正方形にのばし、その上に炭酸塩 1.2 g を含有する一边 10 cm の正方形の炭酸塩含有シートを乗せる。5 分後に該シートと該酸性組成物の界面に気泡の認められたものを発泡性「○」、認められなかったものを発泡性「×」と評価する。

＜気泡の持続性＞酸性組成物 50 g をガラス板上に一边 * 10

* 10 cm の均一な厚みの正方形にのばし、その上に炭酸塩 1.2 g を含有する一边 10 cm の正方形の炭酸塩含有シートを乗せる。5 分後と 2 時間後の両方で該シートと該酸性組成物の界面に気泡の認められたものを気泡の持続性「○」、5 分後には気泡が認められたが、2 時間後には認められなかったものを気泡の持続性「×」と評価する。

【0123】

【表 24】

実施例	273	274	275	276	277	278	279	280	281	282	283
クエン酸	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0
(増粘剤) アルギン酸ナトリウム カルボキシメチルセルロースナトリウム カルボキシメチルセルロースナトリウム キサンタンガム クロスカルメロースナトリウム 結晶セルロース ヒドロキシプロピルセルロース ヒドロキシプロピルメチルセルロース ベントナイト ポリビニルアルコール	4.0	4.0 1.0	3.0 1.0 2.0	3.0 2.0 1.0	3.0 2.0 2.0	2.0 3.0 4.0 2.0	2.0 3.0 4.0 4.0 2.0	2.0	2.0 3.0 2.0 4.0	2.0 1.0 2.0 3.0	1.0 2.0 2.0 2.0
精製水	94.0	93.0	92.0	92.0	91.0	87.0	90.0	90.0	91.0	92.0	93.0
炭酸水素ナトリウム	2.4	2.4	2.4	2.4	2.4	2.4	2.4	2.4	2.4	2.4	2.4
(マトリックス基剤) オイドラギット S オイドラギット RS ヒドロキシプロピルセルロース トリアセチン ポリビニルアルコール	2.4	2.4	2.4	2.4	2.4	2.4	2.4 0.2	2.4 0.2	2.4	2.4	2.4
発泡性	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
気泡の持続性	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○

【0124】

50 【表 25】

実施例	284	285	286	287	288	289	290	291	292	293	294
酸性組成物	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	1.0 1.0	1.0 1.0
炭酸塩含有シート	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0
発泡性	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
気泡の持続性	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○

【0125】実施例295（炭酸塩と酸と含水粘性組成物の組み合わせよりなる閉鎖療法用二酸化炭素経皮・経粘膜吸収用組成物）

〔製造方法〕炭酸水素ナトリウム0.24gとクエン酸0.2gを混合し、6cm×7cmのフィルムドレッシング材（商品名テガダーム、3M社製）の粘着面の端から2cmの内側に均等に広げ、その上から5cm×6cmの薄い不織布をかぶせ、該炭酸水素ナトリウムと該クエン酸の混合物がこぼれないようにこの不織布を該フィ

ルムドレッシング材の粘着面に接着する。該不織布上に、実施例227～249の＜含水粘性組成物の製造＞に記載の製造方法に従い製造したアルギン酸ナトリウム0.3g、カルボキシメチルセルロースナトリウム0.2g、精製水9.5gよりなる含水粘性組成物を不織布の端から1cm内側に均一な厚さに塗布し、閉鎖療法用二酸化炭素経皮・経粘膜吸収用組成物を得る。

実施例296（炭酸塩と酸の複合顆粒剤と含水粘性組成物の組み合わせよりなる閉鎖療法用二酸化炭素経皮・経

粘膜吸収用組成物)

〔製造方法〕セタノール 5 g を 100 ml のビーカー中で温浴により溶解し、これに炭酸水素ナトリウム 24 g とクエン酸 20 g を加えてよくかき混ぜる。これらが十分混合されたら室温で徐々に冷やしながら更にかき混ぜ、ある程度固まってきたらかき混ぜるのをやめて完全に固まるまで放置する。完全に固まったら粉碎し、炭酸塩と酸の複合顆粒剤を得る。

【0126】該複合顆粒剤 0.49 g を 6 cm × 7 cm のフィルムドレッシング材 (商品名テガダーム、3M 社製) の粘着面の端から 2 cm の内側に薄く広げ、その上から 5 cm × 6 cm の薄い不織布をかぶせ、該複合顆粒剤がこぼれないように、この不織布を該フィルムドレッシング材の粘着面に接着する。該不織布上に、実施例 227~249 の〈含水粘性組成物の製造〉に記載の製造方法に従い製造したアルギン酸ナトリウム 0.3 g、カルボキシメチルセルロースナトリウム 0.2 g、精製水 9.5 g よりなる含水粘性組成物を不織布の端から 1 cm 内側に均一な厚さに塗布し、閉鎖療法用二酸化炭素経皮・経粘膜吸収用組成物を得る。

実施例 297 (塩基性組成物と酸被覆顆粒剤との組み合わせよりなる二酸化炭素経皮・経粘膜吸収用組成物)

〔製造方法〕塩基性組成物と酸被覆顆粒剤を混合攪拌し、二酸化炭素経皮・経粘膜吸収用組成物を得る。これらの混合比は任意に設定できるが、炭酸塩 1.2 重量部相当の塩基性組成物に対し、酸 1 重量部相当の酸被覆顆粒を試験例では用いる。

〈塩基性組成物の製造〉メチルパラベン 2 g、炭酸水素ナトリウム 24 g、カルボキシメチルスターチナトリウム 40 g、アルギン酸ナトリウム 40 g、カルボキシメチルセルロースナトリウム 40 g を 2,000 ml の水に溶解又は分散させ、十分攪拌して塩基性組成物を得る。必要に応じてこれに適当な添加剤や薬効物質等を加えてもよい。

〈酸被覆顆粒剤の製造〉常法に従い、クエン酸 1.8 kg を 7% HPC-L エタノール溶液 722 g に溶かした溶液を CF グラニューレーターを用いて精製白糖顆粒 (商品名ノンパレル 103、フロイント産業株式会社) 9 kg に吹き付け、乾燥後、酸被覆顆粒剤 10.7 kg を得た。

実施例 298 (炭酸塩及び植物精油含有含水粘性組成物と酸の顆粒剤との組み合わせよりなる二酸化炭素経皮・経粘膜吸収用組成物)

〔製造方法〕メチルパラベン 1 g、炭酸水素ナトリウム 12 g、カルボキシメチルスターチナトリウム 25 g、アルギン酸ナトリウム 20 g、カルボキシメチルセルロースナトリウム 25 g、グレープフルーツ油 0.5 ml、カユプテ油 0.1 ml、ローズウッド油 0.1 ml、ゼラニウム油 0.1 ml、食用緑色色素 0.01 g、酢酸アルファ・トコフェロール 1 ml を 1,000

ml の水に溶解又は分散させ、十分攪拌する。必要に応じてこれに適当な添加剤や薬効物質等を加えてもよい。その 25 g に実施例 297 の酸被覆顆粒剤 1.2 g を加えて攪拌し、二酸化炭素経皮・経粘膜吸収用組成物からなるクリームを得る。

実施例 299 (含水粘性組成物と二酸化炭素よりなる二酸化炭素経皮・経粘膜吸収用組成物)

〔製造方法〕炭酸水素ナトリウム 12 g、カルボキシメチルスターチナトリウム 20 g、アルギン酸ナトリウム 20 g を 1,000 ml の水に溶かし、含水粘性組成物を得る。これに小型二酸化炭素ボンベ (商品名テトラ CO2 ボンベ、ワーナー・ランバート社製) につないだ外径 6.0 mm、内径 3.5 mm、長さ 60 cm のビニールチューブの先端を入れ、二酸化炭素を吹き込みながらカルボキシメチルセルロースナトリウム 20 g を加えて攪拌しながら溶かすことにより、二酸化炭素経皮・経粘膜吸収用組成物を得る。

試験例 1 (足白癬に伴う痒みの治療試験)

41 歳男性。強い痒みを伴う右足の足白癬に対し、実施例 8 の組成物 100 g を洗面器に満たして足を約 20 分間浸けさせたところ、本組成物による一度の治療で痒みがとれた。

試験例 2 (足白癬に伴う痒みの治療試験)

73 歳女性。非常に強い痒みを伴う両足の足白癬に対し、実施例 18 の組成物 300 g を洗面器に満たして足を約 20 分間浸けさせた。外用抗真菌剤による 2 年間の治療が全く効果がなかったが、本組成物による一度の治療で痒みがとれた。

試験例 3 (口角炎治療試験)

41 歳男性。実施例 8 の組成物 1 g を 10 分間口角炎に塗布したところ、痛みが消失し、傷口がふさがって治癒した。

試験例 4 (褥創治療試験)

78 歳男性。肺ガンの進行により寝たきりとなり、腰部から臀部にかけて褥創が発生した。褥創の深さは約 4 cm で筋膜まで達していた。実施例 1 の組成物 100 g を褥創のポケットに満たし、20 cm × 30 cm のフィルムドレッシング材 (商品名テガダーム、3M 社製) で 20 分間覆った。該組成物とフィルムドレッシング材は毎日交換した。治療開始 11 日目で褥創の深さは 1 cm に改善された。治療開始から 1 ヶ月後には肉芽はほぼ周囲の正常皮膚と同じ高さにまで盛り上がった。

試験例 5 (ズック靴皮膚炎治療試験)

8 歳男性。ズック靴皮膚炎のために両足底が出血し、ステロイド外用剤 (商品名リンデロン V 軟膏、塩野義製薬社製) を 2 ヶ月間塗布したが効果がなかった。実施例 20 の組成物 30 g を 1 日 1 回 10 分間、毎日足底に塗布したところ、4 日目に傷口が塞がり、1 ヶ月で完治した。

試験例 6 (髪の毛に対する試験)

41歳男性。髪の毛がなくなり、老けた感じに見えるのを気にしていたため、実施例18の組成物20gを1日1回約15分間、毎日髪に塗布したところ、3日目から髪の毛がよくなった。

試験例7（アトピー性皮膚炎治療試験）

4歳女性。両膝裏のアトピー性皮膚炎に対し、実施例20の組成物5gを1日1回5分間、毎日塗布したところ、2週間で皮膚の黒ずみが消え、4週間で皮膚の乾燥が治癒した。

試験例8（顔と腹部の部分痩せ試験）

41歳男性。ふっくらした頬と太いウエストを痩せさせたいと希望し、実施例8の組成物を1日1回15分間、毎日右頬に30g、腹部に100g塗布した。2ヶ月後に右頬が5名の評価者全員により明らかに小さくなったと判断された。腹部はウエストが6cm減少した。

試験例9（肌質改善及び顔痩せ試験）

37歳女性。ふっくらした頬と荒れ肌、肌のくすみに悩み、種々の化粧品を試したが効果が得られなかった。実施例20の組成物50gを1日1回10分間、毎日顔全体に塗布したところ、1回目の塗布で肌のくすみが消えて白くなり、きめ細かい肌になった。2週間後には3名の評価者全員により、顔が小さくなったと判断された。

試験例10（頸肩腕症候群治療試験）

42歳男性。コンピュータ操作の疲れからくる頸肩腕症候群（肩こり）に対し、外用抗炎症剤（商品名タイガーバーム、龍角散社製）を塗布したが全く効果が得られなかった。実施例20の組成物40gを20分間肩に塗布したところ、頸肩腕症候群が治癒した。

試験例11（尋常性乾癬治療試験）

37歳女性。非常に強い痒みを伴う膝の尋常性乾癬に対し、実施例20の組成物3gを1日1回10分間、毎日塗布した。1回の塗布で痒みが消失した。2週間後に患部の黒ずみが改善した。

試験例12（鶏眼治療試験）

37歳女性。痛みを伴う左足小指の右側にできた鶏眼に実施例20の組成物2gを1日1回10分間、5日間塗布したところ、サリチル酸製剤のように鶏眼の周囲の正常皮膚が損傷されることなく治癒した。

試験例13（腕の部分痩せ試験）

36歳女性。二の腕の太さを気にしていたため、実施例18の組成物30gを左の二の腕に塗布し、食品包装用フィルム（商品名サランラップ、旭化成社製）をその上からまいて6時間放置したところ、二の腕の周囲長が2cm減少した。

試験例14（臀部の化膿性湿疹治療試験）

29歳男性。臀部全体にできた化膿性湿疹に対し、実施例18の組成物40gを1日1回20分間、7日間塗布したところ、化膿性湿疹が治癒した。

試験例15（虫さされの痒み治療試験）

51歳女性。ハチに腕と手指の2カ所を刺され、抗ヒス

タミン剤（商品名セレスタミン錠、シェリングプラウ社製）の服用とステロイド外用剤（商品名テラコートリル軟膏、ファイザー製薬社製）の塗布により局所の腫脹、発赤は消失したが、徐々に痒みが出現し、2週後にも痒みのため不眠をきたすまでになった。実施例18の組成物5gを15分間塗布したところ、痒みが消失し、安眠を得られた。

試験例16（足白癬に伴う痒みの治療試験）

32歳女性。非常に強い痒みを伴う両足の足白癬に対し、抗真菌剤（商品名メンタックスクリーム、科研製薬社製）を2ヶ月間塗布したが、痒みがまったくおさまらなかった。実施例8の組成物100gを洗面器に満たして足を約20分間浸けさせたところ、一度の治療で痒みがとれた。その4日後に再度実施例8の組成物100mlを洗面器に満たして足を約20分間浸けさせたところ、病変の肉眼的所見も著明に改善した。

試験例17（掌蹠膿疱症治療試験）

22歳女性。強い痒みを伴う両手の掌蹠膿疱症に対し、実施例18の組成物100gを洗面器に満たして手を約15分間浸けさせたところ、直ちに痒みが消失した。

試験例18（アトピー性皮膚炎治療試験）

8歳男性。一部角化、亀裂を伴い疼痛と痒みの非常に強い手指のアトピー性皮膚炎に対し、実施例8の組成物50gをカップに満たして指先を20分間浸けさせたところ、直ちに痒みが消失した。翌日には亀裂部に上皮形成が認められ、疼痛も軽減した。

試験例19（尋常性乾癬治療試験）

37歳女性。非常に強い痒みを伴う膝の尋常性乾癬に対し、実施例296の組成物10.49gを30分間貼付した。痒みは直ちに消失し、患部上皮の角化、乾燥が著明に改善した。

試験例20（顔面の擦過傷治療試験）

10歳男性。右顔面の3cm×4cmの擦過傷に対し、実施例296の組成物10.49gを貼付した。該組成物は毎日貼付し、1日1回交換した。2日目に痂皮形成することなく上皮化が認められ、5日目に瘢痕化することなく治癒した。

試験例21（乾燥性皮膚掻痒症）

69歳男性。両下腿の乾燥性皮膚掻痒症に対し、実施例20の組成物50gを塗布し、20分間食品包装用フィルム（商品名サランラップ、旭化成社製）で覆ったところ、痒みが消失した。

試験例22（褥創治療試験）

65歳男性。脳内出血の血腫除去手術後より植物状態になり、仙骨部に15cm×15cm大の骨膜に達するIV度褥創が生じた。創面には壊死組織が付着し、深いポケットが形成され、滲出液も認められた。生理的食塩水による創面の洗浄およびポビドンヨードシュガー塗布による治療を行ったが、ほとんど効果が得られなかった。実施例297の組成物30gを1日1回、ポケット内に充

填し、更に創面に盛り上げるように塗布し、その上に20cm×30cmのフィルムドレッシング材（商品名テガダーム、3M社製）を貼付した。該組成物とフィルムドレッシング材は毎日交換した。該組成物投与5日目では創面より壊死組織、滲出液が消失して急速な治癒傾向を示した。同時に、良性肉芽の増生を認めた。2ヶ月目には褥創の大きさ、深さは著明に縮小し、創面には上皮が形成され、ポケットも消失した。

試験例23（歯槽膿漏治療試験）

28歳女性。歯肉の腫脹と発赤が著しく、歯肉が歯牙の上まで達していた。歯周ポケットのスクレーピングを行い、実施例297の組成物30gを2日に1回、歯周ポケット内に注入し、更に歯肉全体を覆うように20分間塗布した。1ヶ月後には歯肉の腫脹と発赤はほとんど解消した。

試験例24（口唇裂傷治療試験）

7歳女性。下口唇を上顎前歯にて咬み、歯牙の跡が残る外傷性の裂傷を受けた。実施例297の組成物5gを20分間塗布したところ、ほぼ傷跡が残らない程度に回復した。

試験例25（義歯性潰瘍治療試験）

67歳女性。義歯装着後、義歯床下粘膜に、義歯不適合による疼痛を伴う潰瘍が発生した。義歯を脱着して辺縁部を削り、義歯の適合をはかるとともに、潰瘍部に実施例297の組成物5gを塗布し、義歯を再装着した。5日後の診察では、潰瘍は消失していた。

試験例26（そばかすについての試験）

38歳女性。長年そばかすに悩み、様々な化粧品を使用するも効果がなかったため、実施例298の組成物26.2gを1日1回20分間、毎日顔全体に塗布したところ、3日目ではくろの方が目立つほどにそばかすが薄くなった。

試験例27（口内炎治療試験）

43歳男性。右口蓋部にできた疼痛を伴う口内炎に対し、実施例170の組成物3gを20分間塗布したところ、直ちに疼痛は消失した。

試験例28（膿疱疹治療試験）

4歳女性。右上腕の膿疱疹に対し、実施例297の組成物10gを1日1回20分間塗布したあと、フシジン酸ナトリウム軟膏（商品名フシジンレオ軟膏、三共株式会社製）適量を塗布する治療を毎日行ったところ、5日目に瘢痕を伴わずに治癒した。

試験例29（尋常性ざ瘡治療試験）

28歳女性。顔面全体の尋常性ざ瘡に対し、各種外用非ステロイド性抗炎症剤や内服抗生物質などを試みるも、全く無効であった。実施例297の組成物30gを1日1回30分間、毎日塗布したところ、2ヶ月で丘疹は平坦になり、わずかに発赤を残すのみとなった。

試験例30（下肢皮膚潰瘍治療試験）

63歳女性。下肢静脈瘤による直径1cmの皮膚潰瘍及

び点状のびらんに対し、実施例297の組成物15gを1日1回20分間、毎日塗布したところ、びらんは1回目の塗布で消失、治癒した。10日目には皮膚潰瘍も著明に縮小したため、該組成物の投与を中止したが、翌日には痂皮を形成して治癒した。

試験例31（下肢冷感、搔痒、しびれ感治療試験）

71歳男性。末梢循環障害による両下肢の冷感、搔痒、しびれ感に対し、実施例31の組成物30gを週1回20分間下肢に塗布したところ、7回の塗布でこれらの症状が消失した。

試験例32（歯肉炎治療試験）

42歳男性。強い歯痛を併発した、腫脹と発赤が著しい歯肉炎に対し、実施例297の組成物10gを1回10分間、1日目に3回、2日目に2回塗布した。歯痛は1回目の塗布で消失し、歯肉の腫脹と発赤は著明に改善した。

試験例33（除毛後の再発毛抑制試験）

38歳女性。腋のむだ毛を週2回剃刀で剃っていたが、剃刀で剃る回数を少なくできないかと悩んでいた。実施例135の組成物30gを両腋の下に各15gずつ1日1回15分間、毎日塗布したところ、1ヶ月後以降は腋のむだ毛は1度剃るとその後の再発毛が遅れ、1週間に1回剃刀で剃るだけでよかった。

実施例300

水200mlにヒドロキシプロピルセルロース4g、CMC-Na10g、炭酸水素ナトリウム2.4gを加え、ハンドミキサーで固形分が完全に分散、もしくは溶けるまで攪拌し、薄黄色の非常に粘稠な塩基性組成物216.4gを得た。その25gを計り取り、クエン酸0.24gを加えて完全に溶けるまで混合攪拌し、多量の気泡を含んだ薄クリーム色の二酸化炭素経皮・経粘膜吸収用組成物25.24gを得た。

実施例301

水200mlにヒドロキシプロピルメチルセルロース4g、CMC-Na6g、炭酸水素ナトリウム2.4g、カルボキシメチルスターチナトリウム5g、メチルパラベン0.2g、酢酸トコフェロール0.5g、ゼラニウム抽出液0.1g、ローズウッド抽出液0.1g、グレープフルーツ抽出液0.1gを加え、ハンドミキサーで固形分が完全に分散、もしくは溶けるまで攪拌し、薄茶色の非常に粘稠な塩基性組成物218.4gを得た。その25gを計り取り、クエン酸0.24gを加えて完全に溶けるまで混合攪拌し、多量の気泡を含んだ薄クリーム色の二酸化炭素経皮・経粘膜吸収用組成物25.24gを得た。

実施例302

水200mlにヒドロキシプロピルメチルセルロース4g、CMC-Na8g、炭酸水素ナトリウム2.4g、メチルパラベン0.2g、酢酸トコフェロール1g、ゼラニウム抽出液0.1g、ローズウッド抽出液0.1

g、グレープフルーツ抽出液 0.1 g、銅クロロフィリンナトリウム微量を加え、ハンドミキサーで固形分が完全に分散、もしくは溶けるまで攪拌し、緑色の非常に粘稠な塩基性組成物 215.9 g を得た。その 25 g を計り取り、クエン酸コート白糖顆粒 1.2 g を加えて顆粒が完全に溶けるまで混合攪拌し、多量の気泡を含んだ薄緑色の二酸化炭素経皮・経粘膜吸収用組成物 26.2 g を得た。

実施例 303

水 200 ml にカルボキシビニルポリマー 4 g、CMC-Na 10 g、炭酸水素ナトリウム 2.4 g、メチルパラベン 0.2 g、酢酸トコフェロール 0.5 g、ゼラニウム抽出液 0.1 g、ローズウッド抽出液 0.1 g、グレープフルーツ抽出液 0.1 g、銅クロロフィリンナトリウム微量を加え、ハンドミキサーで固形分が完全に分散、もしくは溶けるまで攪拌し、緑色の非常に粘稠な塩基性組成物 217.4 g を得た。その 25 g を計り取り、乳酸 0.2 g を加えて結晶が完全に溶けるまで混合攪拌し、多量の気泡を含んだ薄緑色の二酸化炭素経皮・経粘膜吸収用組成物 25.2 g を得た。

実施例 304

水 200 ml にカルボキシビニルポリマー 4 g、CMC-Na 8 g、炭酸水素ナトリウム 2.4 g、メチルパラベン 0.2 g、酢酸トコフェロール 1 g、シコン抽出液 0.5 g、ローズマリー抽出液 0.1 g、シソ抽出液 0.1 g、ソウハクヒ抽出液 0.1 g、ニンジン抽出液 0.1 g を加え、スターラーで固形分が完全に分散、もしくは溶けるまで攪拌し、紫色の非常に粘稠な塩基性組成物 216.5 g を得た。その 25 g を計り取り、乳酸 0.2 g を加えて結晶が完全に溶けるまで混合攪拌し、多量の気泡を含んだ薄ピンク色の二酸化炭素経皮・経粘膜吸収用組成物 25.2 g を得た。

実施例 305

水 200 ml にカルボキシビニルポリマー 4 g、CMC-Na 8 g、炭酸水素ナトリウム 2.4 g、メチルパラベン 0.2 g、酢酸トコフェロール 1 g、シコン抽出液 0.1 g、ウコン抽出液 0.1 g、ローズマリー抽出液 0.1 g、シソ抽出液 0.1 g、ソウハクヒ抽出液 0.1 g、ニンジン抽出液 0.1 g を加え、スターラーで固形分が完全に分散、もしくは溶けるまで攪拌し、オレンジ色の非常に粘稠な塩基性組成物 216.5 g を得た。その 25 g を計り取り、乳酸 0.2 g を加えて結晶が完全に溶けるまで混合攪拌し、多量の気泡を含んだ薄オレンジ色の二酸化炭素経皮・経粘膜吸収用組成物 25.2 g を得た。

実施例 306

水 200 ml にカルボキシビニルポリマー 6 g、炭酸水素ナトリウム 2.4 g、メチルパラベン 0.2 g、月見草油 0.1 g、シコン抽出液 0.1 g、ローズマリー抽出液 0.1 g、シソ抽出液 0.1 g、ソウハクヒ抽出液

0.1 g、ニンジン抽出液 0.1 g、銅クロロフィリンナトリウム微量を加え、スターラーで固形分が完全に分散、もしくは溶けるまで攪拌し、パールグリーンの非常に粘稠な塩基性組成物 209.2 g を得た。その 25 g を計り取り、乳酸 0.2 g を加えて結晶が完全に溶けるまで混合攪拌し、多量の気泡を含んだ金属光沢のあるパールグリーンの二酸化炭素経皮・経粘膜吸収用組成物 26.2 g を得た。

実施例 307

水 10 kg にヒドロキシプロピルメチルセルロース 300 g、CMC-Na 500 g、炭酸水素ナトリウム 120 g、月見草油 5 g、シソ抽出液 5 g、シコン抽出液 5 g、ニンジン抽出液 5 g、ローズマリー抽出液 5 g、ソウハクヒ抽出液 5 g、0.5% 銅クロロフィリンナトリウム水溶液 8 g、天然ビタミン E 油 10 g、フェノキシエタノール 100 g を加え、スターラーで固形分が完全に分散、もしくは溶けるまで攪拌し、ダークグリーンの非常に粘稠な塩基性組成物 11.063 kg を得た。その 25 g を計り取り、クエン酸コート白糖顆粒 1.2 g を加えて顆粒が完全に溶けるまで混合攪拌し、多量の気泡を含んだライトグリーンの二酸化炭素経皮・経粘膜吸収用組成物 26.2 g を得た。

実施例 308

水 10.5 kg にヒドロキシプロピルセルロース 300 g、CMC-Na 500 g、炭酸水素ナトリウム 120 g、月見草油 5 g、シソ抽出液 5 g、シコン抽出液 5 g、ニンジン抽出液 5 g、ローズマリー抽出液 5 g、ソウハクヒ抽出液 5 g、0.5% 銅クロロフィリンナトリウム水溶液 8 g、天然ビタミン E 油 10 g、フェノキシエタノール 100 g を加え、スターラーで固形分が完全に分散、もしくは溶けるまで攪拌し、ダークグリーンの非常に粘稠な塩基性組成物 11.563 kg を得た。その 25 g を計り取り、クエン酸コート白糖顆粒 1.2 g を加えて顆粒が完全に溶けるまで混合攪拌し、多量の気泡を含んだライトグリーンの二酸化炭素経皮・経粘膜吸収用組成物 26.2 g を得た。

実施例 309

水 200 ml に炭酸水素ナトリウム 2 g、アルギン酸 Na 6 g、CMC-Na 8 g、1,3-ブチレングリコール 2 g、銅クロロフィリンナトリウム微量を加え、スターラーで固形分が完全に分散、もしくは溶けるまで攪拌し、暗緑色の非常に粘稠な塩基性組成物 218 g を得た。その 25 g を計り取り、クエン酸コート白糖顆粒 1.2 g を加えて顆粒が完全に溶けるまで混合攪拌し、多量の気泡を含んだパールグリーンの二酸化炭素経皮・経粘膜吸収用組成物 26.2 g を得た。

実施例 310

水 200 ml に炭酸水素ナトリウム 2 g、カルメロースナトリウム 6 g、CMC-Na 8 g、プロピレングリコール 2 g、dl- α -トコフェロール 1 g、銅クロロフ

イリンナトリウム微量を加え、スターラーで固形分が完全に分散、もしくは溶けるまで攪拌し、暗緑色の非常に粘稠な塩基性組成物 219 g を得た。その 25 g を計り取り、クエン酸コート白糖顆粒 1.2 g を加えて顆粒が完全に溶けるまで混合攪拌し、多量の気泡を含んだパールグリーンの二酸化炭素経皮・経粘膜吸収用組成物 26.2 g を得た。

実施例 311

水 200 ml に炭酸水素ナトリウム 2 g、カルボキシメチルスターチナトリウム 8 g、CMC-Na 8 g、1, 3-ブチレングリコール 2 g、フェノキシエタノール 2 g、ポリオキシエチレンアルキルエーテル硫酸ナトリウム 1 g、dl- α -トコフェロール 1 g、銅クロロフィリンナトリウム微量を加え、スターラーで固形分が完全に分散、もしくは溶けるまで攪拌し、緑色の非常に粘稠な塩基性組成物 224 g を得た。その 25 g を計り取り、乳酸 0.2 g を加えて結晶が完全に溶けるまで混合攪拌し、多量の気泡を含んだパールグリーンの二酸化炭素経皮・経粘膜吸収用組成物 20.2 g を得た。

実施例 312

水 200 ml に炭酸水素ナトリウム 2 g、ポリビニルピロリドン 6 g、CMC-Na 8 g、フェノキシエタノール 2 g、オレイン酸オクチルドデシル 4 g を加え、スターラーで固形分が完全に分散、もしくは溶けるまで攪拌し、クリーム色の非常に粘稠な塩基性組成物 222 g を得た。その 25 g を計り取り、クエン酸コート白糖顆粒 1.2 g を加えて顆粒が完全に溶けるまで混合攪拌し、多量の気泡を含んだホワイトクリーム色の二酸化炭素経皮・経粘膜吸収用組成物 26.2 g を得た。

実施例 313

水 200 ml に炭酸水素ナトリウム 2 g、ヒドロキシプロピルメチルセルロース 6 g、CMC-Na 8 g、グリセリン 3 g、フェノキシエタノール 2 g、月見草油 0.1 g、シソ抽出液 0.1 g、シコン抽出液 0.1 g、ニンジン抽出液 0.1 g、ローズマリー抽出液 0.1 g、ソウハクヒ抽出液 0.1 g、天然ビタミン E 油 0.5 g、銅クロロフィリンナトリウム微量を加え、スターラーで固形分が完全に分散、もしくは溶けるまで攪拌し、緑色の非常に粘稠な塩基性組成物 222.1 g を得た。その 25 g を計り取り、乳酸 0.2 g を加えて結晶が完全に溶けるまで混合攪拌し、多量の気泡を含んだパールグリーンの二酸化炭素経皮・経粘膜吸収用組成物 25.2 g を得た。

実施例 314

水 399.75 g に炭酸水素ナトリウム 10 g を加えて溶かし、別に 40℃ で熱溶解しておいたポリオキシエチレンノニルフェニルエーテル 2.5 g と天然ビタミン E 油 1.25 g、フェノキシエタノール 5 g、月見草油 0.25 g の混合物を加え、スターラーで攪拌しながら更にシソ抽出液 0.25 g、シコン抽出液 0.25 g、

ニンジン抽出液 0.25 g、ローズマリー抽出液 0.25 g、ソウハクヒ抽出液 0.25 g を加えて攪拌した。これにあらかじめ 50 g の 1, 3-ブチレングリコールで分散させておいたヒドロキシエチルセルロース 15 g と CMC-Na 15 g の混合物を徐々に加え、スターラーで固形分が完全に分散、もしくは溶けるまで攪拌し、薄褐色の非常に粘稠な塩基性組成物 500 g を得た。その 25 g を計り取り、クエン酸コート白糖顆粒 1.2 g を加えて顆粒が完全に溶けるまで混合攪拌し、多量の気泡を含んだやや黄色がかった二酸化炭素経皮・経粘膜吸収用組成物 26.2 g を得た。

実施例 315

水 78.95 g に炭酸水素ナトリウム 2 g を加えて溶かし、別に 40℃ で熱溶解しておいたポリオキシエチレンノニルフェニルエーテル 0.5 g と天然ビタミン E 油 0.25 g、フェノキシエタノール 1 g、月見草油 0.05 g の混合物を加え、スターラーで攪拌しながら更にシソ抽出液 0.05 g、シコン抽出液 0.05 g、ニンジン抽出液 0.05 g、ローズマリー抽出液 0.05 g、ソウハクヒ抽出液 0.05 g を加えて攪拌した。これにあらかじめ 10 g の 1, 3-ブチレングリコールで分散させておいたポリビニルアルコール 4 g と CMC-Na 3 g の混合物を徐々に加え、スターラーで固形分が完全に分散、もしくは溶けるまで攪拌し、薄褐色の非常に粘稠な塩基性組成物 100 g を得た。その 25 g を計り取り、クエン酸コート白糖顆粒 1.2 g を加えて顆粒が完全に溶けるまで混合攪拌し、多量の気泡を含んだやや黄色がかった二酸化炭素経皮・経粘膜吸収用組成物 26.2 g を得た。

30 実施例 316

水 79.95 g に炭酸水素ナトリウム 2 g を加えて溶かし、別に 40℃ で熱溶解しておいたポリオキシエチレンノニルフェニルエーテル 0.5 g と天然ビタミン E 油 0.25 g、フェノキシエタノール 1 g、月見草油 0.05 g の混合物を加え、スターラーで攪拌しながら更にシソ抽出液 0.05 g、シコン抽出液 0.05 g、ニンジン抽出液 0.05 g、ローズマリー抽出液 0.05 g、ソウハクヒ抽出液 0.05 g を加えて攪拌した。これにあらかじめ 10 g の 1, 3-ブチレングリコールで分散させておいたアルギン酸 Na 4 g と CMC-Na 2 g の混合物を徐々に加え、スターラーで固形分が完全に分散、もしくは溶けるまで攪拌し、薄褐色の非常に粘稠な塩基性組成物 100 g を得た。その 25 g を計り取り、クエン酸コート白糖顆粒 1.2 g を加えて顆粒が完全に溶けるまで混合攪拌し、多量の気泡を含んだやや黄色がかった二酸化炭素経皮・経粘膜吸収用組成物 26.2 g を得た。

実施例 317

水 79.95 g に炭酸水素ナトリウム 2 g を加えて溶かし、別に 40℃ で熱溶解しておいたポリオキシエチレン

ポリオキシプロピレンアルキルエーテル 0.5 g と天然ビタミンE油 0.25 g、フェノキシエタノール 1 g、月見草油 0.05 g の混合物を加え、スターラーで攪拌しながら更にシソ抽出液 0.05 g、シコン抽出液 0.05 g、ニンジン抽出液 0.05 g、ローズマリー抽出液 0.05 g、ソウハクヒ抽出液 0.05 g を加えて攪拌した。これにあらかじめ 10 g の 1, 3-ブチレングリコールで分散させておいたアルギン酸Na 6 g を徐々に加え、スターラーで固形分が完全に分散、もしくは溶けるまで攪拌し、薄褐色の非常に粘稠な塩基性組成物 100 g を得た。その 25 g を計り取り、乳酸 0.2 g を加えて結晶が完全に溶けるまで混合攪拌し、多量の気泡を含んだやや黄色がかった二酸化炭素経皮・経粘膜吸収用組成物 25.2 g を得た。

実施例 3 1 8

水 169.9 g に炭酸水素ナトリウム 2 g を加えて溶かし、別に 40℃ で熱溶解しておいたポリオキシエチレンポリオキシプロピレンアルキルエーテル 2 g と天然ビタミンE油 0.5 g、フェノキシエタノール 1 g、月見草油 0.1 g の混合物を加え、スターラーで攪拌しながら更にシソ抽出液 0.1 g、シコン抽出液 0.1 g、ニンジン抽出液 0.1 g、ローズマリー抽出液 0.1 g、ソウハクヒ抽出液 0.1 g を加えて攪拌した。これにあらかじめ 14 g の 1, 3-ブチレングリコールで分散させておいたヒドロキシプロピルセルロース 10 g を徐々に加え、スターラーで固形分が完全に分散、もしくは溶けるまで攪拌し、薄褐色の非常に粘稠な塩基性組成物 200 g を得た。その 25 g を計り取り、乳酸 0.2 g を加えて結晶が完全に溶けるまで混合攪拌し、多量の気泡を含んだやや黄色がかった二酸化炭素経皮・経粘膜吸収用組成物 25.2 g を得た。

実施例 3 1 9

水 171.9 g に炭酸水素ナトリウム 2 g を加えて溶かし、これにポリオキシエチレンニルフェニルエーテル 2 g と天然ビタミンE油 0.5 g、フェノキシエタノール 1 g、月見草油 0.1 g の混合物を加え、スターラーで攪拌しながら更にシソ抽出液 0.1 g、シコン抽出液 0.1 g、ニンジン抽出液 0.1 g、ローズマリー抽出液 0.1 g、ソウハクヒ抽出液 0.1 g を加えて攪拌した。これにあらかじめ 14 g のプロピレングリコールで分散させておいたヒドロキシエチルセルロース 10 g を徐々に加え、スターラーで固形分が完全に分散、もしくは溶けるまで攪拌し、薄褐色の非常に粘稠な塩基性組成物 200 g を得た。その 25 g を計り取り、クエン酸コート白糖顆粒 1.2 g を加えて顆粒が完全に溶けるまで混合攪拌し、多量の気泡を含んだやや黄色がかった二酸化炭素経皮・経粘膜吸収用組成物 26.2 g を得た。

実施例 3 2 0

水 167 g に炭酸水素ナトリウム 4 g、1, 2-ペンタンジオール 6 g とフェノキシエタノール 1 g の混合液 7

g を加えて溶かした。更にシソ抽出液 0.1 g、シコン抽出液 0.1 g、ニンジン抽出液 0.1 g、ローズマリー抽出液 0.1 g、ソウハクヒ抽出液 0.1 g を加えて攪拌した。これにあらかじめ 16 g のプロピレングリコールで分散させておいたカルボキシビニルポリマー 4 g と CMC-Na 5 g の分散液 25 g を徐々に加え、スターラーで固形分が十分に分散、もしくは溶けるまで攪拌し、オレンジ油 0.5 g を加えて更に攪拌し、白っぽいオレンジ色の非常に粘稠な塩基性組成物 200 g を得た。その 25 g を計り取り、乳酸 0.2 g を加えて結晶が完全に溶けるまで混合攪拌し、多量の気泡を含んだややオレンジ色がかった二酸化炭素経皮・経粘膜吸収用組成物 25.2 g を得た。

実施例 3 2 1

水 9165 g に炭酸水素ナトリウム 200 g を溶かし、別に調製しておいた 1, 2-ペンタンジオール 300 g とフェノキシエタノール 40 g、天然ビタミンE油 25 g の混合液を加え、攪拌混合した。これに別に調製しておいた 1, 3-ブチレングリコール 800 g とポリビニルピロリドン 200 g、CMC-Na 250 g の分散液を徐々に加え、スターラーで固形分が十分に分散、もしくは溶けるまで攪拌し、シソ抽出液 5 g、シコン抽出液 5 g、ソウハクヒ抽出液 5 g、ローズマリー抽出液 5 g を加えて更に攪拌混合し、薄茶色の非常に粘稠な塩基性組成物 10 kg を得た。その 25 g を計り取り、アスコルビン酸 0.2 g を加えて結晶が完全に溶けるまで混合攪拌し、多量の気泡を含んだ白っぽい二酸化炭素経皮・経粘膜吸収用組成物 25.2 g を得た。

実施例 3 2 2

水 163.6 g に炭酸水素ナトリウム 4 g を溶かし、別に調製しておいたポリオキシエチレンラウリルエーテル 6 g とフェノキシエタノール 1 g の混合液を加え、攪拌混合した。これにシソ抽出液 0.1 g、シコン抽出液 0.1 g、ソウハクヒ抽出液 0.1 g、ローズマリー抽出液 0.1 g を加えて更に攪拌混合し、別に調製しておいたグリセリン 16 g とヒドロキシエチルセルロース 4 g、CMC-Na 5 g の分散液を徐々に加え、スターラーで固形分が十分に分散、もしくは溶けるまで攪拌し、オレンジ油 0.5 g と銅クロロフィリンナトリウム微量を加えて更に攪拌し、ペールグリーン色の非常に粘稠な塩基性組成物 200 g を得た。その 25 g を計り取り、アスコルビン酸 0.2 g を加えて顆粒が完全に溶けるまで混合攪拌し、多量の気泡を含んだ白っぽい薄緑色の二酸化炭素経皮・経粘膜吸収用組成物 25.2 g を得た。

実施例 3 2 3

500 ml のビーカー中で水 167.6 g を 4 枚羽式攪拌棒の付いたスターラーで 1 分間に約 120 回の早さで回転させながら、別に調製しておいたソルビタンモノステアレート 6 g とフェノキシエタノール 1 g の混合液を加え、攪拌混合した。これにシソ抽出液 0.1 g、シコ

ン抽出液 0.1 g、ソウハクヒ抽出液 0.1 g、ローズマリー抽出液 0.1 g を加えて更に攪拌混合した。スターラーから一旦攪拌棒をはずし、ビーカーに攪拌棒を突き破ってパラフィンフィルムをかぶせてビーカーに密着させ、ビーカーのふたつの端にパラフィンフィルムを突き通して2本のシリコンチューブを挿入し、一方のシリコンチューブに小型二酸化炭素ポンプをつないで二酸化炭素を流した。5分後に、別に調製しておいたプロピレングリコール 16 g とヒドロキシプロピルセルロース 4 g、CMC-Na 5 g の分散液を入れた針のない注射器の先端をビーカーにかぶせたパラフィンフィルムに差し込み、二酸化炭素を流しながら該分散液を徐々に加え、スターラーで固形分が十分に分散、もしくは溶けるまで攪拌し、非常に多くの気泡を含んだ薄黄色の非常に粘稠な二酸化炭素経皮・経粘膜吸収用組成物 200 g を得た。

実施例 3 2 4

水 171.9 g に炭酸水素ナトリウム 2 g を加えて溶かし、これにアシルグルタメート 2 g と酢酸 d l- α -トコフェロール 0.5 g、フェノキシエタノール 1 g、月見草油 0.1 g の混合物を加え、スターラーで攪拌しながら更にウコン抽出液 0.1 g、シコン抽出液 0.1 g、キューカンバ抽出液 0.1 g、ローズウッド抽出液 0.1 g、ハマメリス抽出液 0.1 g を加えて攪拌した。これにあらかじめ 14 g のプロピレングリコールで分散させておいたヒドロキシプロピルセルロース 10 g を徐々に加え、スターラーで固形分が完全に分散、もしくは溶けるまで攪拌し、薄褐色の非常に粘稠な塩基性組成物 200 g を得た。その 25 g を計り取り、クエン酸コート白糖顆粒 1.2 g を加えて顆粒が完全に溶けるまで混合攪拌し、多量の気泡を含んだやや黄色がかった二酸化炭素経皮・経粘膜吸収用組成物 26.2 g を得た。

実施例 3 2 5

水 169.9 g に乳酸 2 g を加えて溶かし、別に 40℃ で熱溶解しておいたポリオキシエチレンポリオキシプロピレンアルキルエーテル 2 g と天然ビタミン E 油 0.5 g、フェノキシエタノール 1 g、月見草油 0.1 g の混合物を加え、スターラーで攪拌しながら更にシソ抽出液 0.1 g、シコン抽出液 0.1 g、ニンジン抽出液 0.1 g、ローズマリー抽出液 0.1 g、ソウハクヒ抽出液 0.1 g を加えて攪拌した。これにあらかじめ 14 g の 1, 3-ブチレングリコールで分散させておいたヒドロキシプロピルセルロース 10 g を徐々に加え、スターラーで固形分が完全に分散、もしくは溶けるまで攪拌し、薄褐色の非常に粘稠な酸性組成物 200 g を得た。その 25 g を計り取り、炭酸水素ナトリウム 1 g を加えて粉末が完全に溶けるまで混合攪拌し、多量の気泡を含んだやや黄色がかった二酸化炭素経皮・経粘膜吸収用組成物 26 g を得た。

実施例 3 2 6

水 200 ml に炭酸水素ナトリウム 2 g、アルギン酸 Na 6 g、CMC-Na 8 g を加え、スターラーで固形分が完全に分散、もしくは溶けるまで攪拌し、非常に粘稠な塩基性組成物 214 g を得た。その 25 g を計り取り、クエン酸コート白糖顆粒 1.2 g を加えて顆粒が完全に溶けるまで混合攪拌し、多量の気泡を含んだ黄白色の二酸化炭素経皮・経粘膜吸収用組成物 26.2 g を得た。

実施例 3 2 7

10 水 200 ml に乳酸 2 g、アルギン酸 Na 10 g を加え、スターラーで固形分が完全に分散、もしくは溶けるまで攪拌し、非常に粘稠な酸性組成物 212 g を得た。その 25 g を計り取り、炭酸水素ナトリウム 1 g を加えて顆粒が完全に溶けるまで混合攪拌し、多量の気泡を含んだ薄黄色の二酸化炭素経皮・経粘膜吸収用組成物 26 g を得た。

〈クエン酸コート白糖顆粒の製造〉常法に従い、クエン酸 1.8 kg を 7% HPC-L エタノール溶液 722 g に溶かした溶液を CF グラニュレーターを用いて精製白糖顆粒 9 kg に吹き付け、乾燥後、クエン酸コート白糖顆粒 10.8 kg を得た。

試験例 3 4 (二酸化炭素経皮・経粘膜吸収用組成物の体積増加率評価試験)

直径 5.5 cm、高さ 7 cm の透明カップに塩基性組成物 25 g とクエン酸コート白糖顆粒 1.2 g、又は酸性組成物 25 g と炭酸水素ナトリウム 1 g を入れて体積 A を測定する。1秒間に1回の早さで60回攪拌し、攪拌終了1時間後の体積 B を測定する。体積 A に対する体積 B の増加率 V を % で表し、以下の基準で組成物の体積増加率を評価する。

$V > 7$	+++
$7 > V > 5$	++
$5 > V > 3$	+
$3 > V$	0

結果を以下に示す。

【0127】

組成物	評価
実施例 300	+++
実施例 301	+++
実施例 302	+++
実施例 303	+++
実施例 304	+++
実施例 305	+++
実施例 306	+++
実施例 307	++
実施例 308	++
実施例 309	+++
実施例 310	+++
実施例 311	++
実施例 312	+++
実施例 313	+++
実施例 314	++
実施例 315	++
実施例 316	++
実施例 317	++
実施例 318	++
実施例 319	++
実施例 320	++
実施例 321	+++
実施例 322	++
実施例 324	++
実施例 325	++
実施例 326	+++
実施例 327	+++

試験例 35 (組成物の流動性の評価試験)

1) 塩基性もしくは酸性組成物の流動性

本発明の二酸化炭素経皮・経粘膜吸収用組成物の製造キットに用いる塩基性もしくは酸性組成物は、表面が滑らかな長さ 40 cm のガラス板の端に、その 1 g を直径 1 cm の円盤状に塗り、その円盤が上に来るように水平面に対して 60 度の角度で立てたときに、5 秒後の該組成物の円盤の移動距離が 15 cm 以内のものは、二酸化炭素発生補助剤と反応させて二酸化炭素経皮・経粘膜吸収組成物としたときにそのまま皮膚粘膜に塗布して使うことができる。この位置が 15 cm 以上 30 cm 未満のものは、二酸化炭素発生補助剤と反応させて二酸化炭素経皮・経粘膜吸収用組成物をなしたときにそのまま塗布しては塗布部位から流れ落ちやすいため、布やスポンジなどの吸収体に含浸させ、吸収体が該組成物で濡れた面を皮膚粘膜に当てることで既に述べた医療効果もしくは美容効果が得られる。実施例 180～266、300～322 と 324 の塩基性組成物及び実施例 180～266、325、327 の酸性組成物はすべて本試験において、組成物の移動距離が 15 cm 以内であり、二酸化炭素発生補助剤と反応させて二酸化炭素経皮・経粘膜吸収用組成物としたときにそのまま皮膚粘膜に塗布して使

うことができるものであった。

2) 二酸化炭素経皮・経粘膜吸収用組成物の流動性

本発明に用いる二酸化炭素経皮・経粘膜吸収組成物は、表面が滑らかな長さ 40 cm のガラス板の端に、その 1 g を直径 1 cm の円盤状に塗り、その円盤が上に来るように水平面に対して 60 度の角度で立てたときに、5 秒後の該組成物の円盤の移動距離が 15 cm 以内のものはそのまま皮膚粘膜に塗布して使うことができる。この位置が 15 cm 以上 30 cm 未満のものは、そのまま塗布しては塗布部位から流れ落ちやすいため、布やスポンジなどの吸収体に含浸させ、吸収体が該組成物で濡れた面を皮膚粘膜に当てることで既に述べた医療効果もしくは美容効果が得られる。

【0128】本試験に供した実施例 1～249、297～327 の組成物はすべて移動距離が 15 cm 以内であり、そのまま皮膚粘膜に塗布して使うことができるものであった。

試験例 36 (皮膚の若返り試験)

33 歳の女性の右頬に実施例 302 の二酸化炭素経皮・経粘膜吸収用組成物 26.2 g を 1 日 1 回、1 回 15 分間のパックを毎日、1 ヶ月間続けた。試験開始から 1 ヶ月目にビデオスコープに 20 倍の拡大レンズを装着してこの女性の両頬の拡大写真を撮影した。対照として、4 歳女児の右頬の写真を同様に撮影した。皮膚科医がこれらの写真を観察し、33 歳女性の右頬の写真は 4 歳女児の右頬の写真と非常に近い皮膚パターンを示し、かつ肌のくすみが取れて若々しい肌であると評価した。一方左頬の写真は典型的な 30 代女性のみずみずしさを失った皮膚パターンを示していると判断し、本発明の二酸化炭素経皮・経粘膜吸収用組成物に肌の若返り効果があると評価された。

試験例 37 (顔の部分痩せ試験)

29 歳の女性の右頬に実施例 309 の二酸化炭素経皮・経粘膜吸収用組成物 26.2 g を 1 回 20 分間、毎日塗布し、これを 1 ヶ月間続けた。本試験実施前日と終了翌日の 2 回正面からこの女性の顔写真を撮り、スキャナーでコンピュータに画像を読み込み、写真の縮尺率、撮影時の顔の傾きの補正を行ない、顔の横幅の変化を測定した結果、本発明の二酸化炭素経皮・経粘膜吸収用組成物を塗布した頬が顔の横幅の割合で 10.9% 減少したことが明らかとなった。また本発明の二酸化炭素経皮・経粘膜吸収用組成物を塗布した頬が美白効果によって白くなったことも確認された。なお、この女性は試験期間中に体重が 1 kg 増えたと申告したが、該組成物非塗布側の頬は顔の横幅の割合で 15.2% 増加していた。

試験例 38 (手の美白効果試験)

33 歳の女性の右手の甲全体に実施例 307 の二酸化炭素経皮・経粘膜吸収用組成物 26.2 g を塗布した。5 分後に該組成物をティッシュペーパーで除去した後、水で完全に洗い流し、タオルで手を拭いて左手と比較した

ところ、明らかに右手が白く透明な感じの肌になった。
この美白効果は翌朝も持続した。

試験例 3 9 (皮膚潰瘍治療試験)

53歳の男性の右下腿外側にできた長径4cm、短径2.5cm、深さ4mmの皮膚潰瘍に実施例327の二酸化炭素経皮・経粘膜吸収用組成物10gを塗布したところ、翌日には肉芽の形成開始が認められた。同様の治療を週2回実施し、2週間で肉芽形成が終了し、3週間で上皮化が完成して皮膚潰瘍は治癒した。

試験例 4 0 (組織中酸素飽和度測定試験)

* 10

パルスオキシメーターによる組織中酸素飽和度SpO2の変化

	31歳男	34歳女	42歳男	57歳男	29歳女	47歳女	43歳男
試験前	97	96	96	95	97	96	98
実施例1の組成物に人差し指挿入5分後	99	99	99	99	99	99	99

試験例 4 1 (手の甲の美肌・美白試験)

33歳の女性の右手の甲全体に実施例307の二酸化炭素経皮・経粘膜吸収用組成物26.2gを塗布し、左手の甲全体に月見草油0.1g、シコン抽出液0.1g、ローズマリー抽出液0.1g、シソ抽出液0.1g、ソウハクヒ抽出液0.1g、ニンジン抽出液0.1gの混合液を塗布した。5分後に両手の甲を水で塗布物が完全に取れるまで洗い、タオルで手を拭いて両手を比較したところ、明らかに右手の甲が白く透明な感じの肌になったのに対し、左手の甲はやや肌が滑らかになり、若干の美白効果が感じられたに過ぎず、肌の透明感が認められることはなかった。右手甲の美白効果は翌朝も持続した。この結果から、本発明の組成物はハーブエキスの塗布よりも強い美肌、美白効果を有することが示唆された。

試験例 4 2 (手の甲の美肌・美白試験)

33歳の女性の右手の甲全体に実施例307の二酸化炭素経皮・経粘膜吸収用組成物26.2gを、左手の甲全体に実施例326の組成物26.2gを塗布した。5分後に両手の甲を水で塗布物が完全に取れるまで洗い、タオルで手を拭いて両手を比較したところ、両手の甲共に

*発泡1時間後に実施例1に記載の本発明組成物中に右手人差し指を入れ、5分間浸した後該組成物を完全に拭き取り、パルスオキシメーターにその人差し指を挿入して組織中酸素飽和度を測定した。

【0129】なお、実施例1の本発明組成物に代えて炭酸飲料(商品名コカコーラ、日本コカコーラ社)で同様の実験を行ったが、組織中酸素飽和度に変化は認められなかった。

【0130】

試験前と比較して白く透明な感じになったが、右手の甲がより白く透明な感じの肌になった。両手甲の美白効果は翌朝も持続した。この結果及び試験例41の結果とを考え併せると、本発明の組成物は強い美肌、美白効果を有するとともに、ハーブエキスの経皮吸収効率を高め、ハーブエキスとの相乗効果をも有することが示唆された。

比較例 1

水とノニオン系高分子凝集剤であるポリアクリルアミド、グリセリン、ビタミンE、二酸化炭素を含むムース状発泡性組成物(商品名スキンレスゼリー1500・オカモト、オカモト社)を実施例1~84の〔二酸化炭素経皮・経粘膜吸収用組成物の評価〕の〈気泡の持続性〉に準じた試験を行った。ただし、該ムース状発泡組成物は体積対重量比が非常に小さいため、試験にはその8gを供した。〈評価基準2〉に従った該ムース状発泡組成物の評価は0であった。またパルスオキシメーターを用いる組織中酸素飽和度測定試験を試験例40に準じて実施しようとしたが、発泡1時間後には該ムース状発泡組成物の泡はほとんど消失し、試験は実施できなかった。

フロントページの続き

F ターム(参考) 4C076 AA06 AA09 AA16 BB31 CC11
CC44 DD26 DD28G DD37
DD38 DD43 DD46 DD67 EE06G
EE08G EE09 EE30G EE31G
EE32G EE36G EE38G FF63
4C086 AA01 AA02 HA16 MA03 MA05
MA22 MA28 MA63 NA05 ZA01
ZA36 ZA67 ZA89 ZA92 ZA94
ZA96 ZB15

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.